

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1928-1929 — N° 24

TRAVAIL DU LABORATOIRE
d'ANATOMIE PATHOLOGIQUE et de PARASITOLOGIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES
LÉSIONS MYCOSIQUES VISCÉRALES
EXPÉRIMENTATION

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 16 Novembre 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. JEAN CHARLE

Diplômé d'Hygiène et Microbiologie,

Elève de l'École du Service de Santé militaire,

(Né le 6 avril 1904, à Belfort)

LYON

ÉDITIONS DU SERVICE PHOTOGRAPHIQUE
DE L'UNIVERSITÉ

1929

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
LÉSIONS MYCOSIQUES VISCÉRALES
EXPÉRIMENTATION



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1928-1929 — N° 24

TRAVAIL DU LABORATOIRE
d'ANATOMIE PATHOLOGIQUE et de PARASITOLOGIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES
LÉSIONS MYCOSIQUES VISCÉRALES
EXPÉRIMENTATION

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 16 Novembre 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. JEAN CHARLE

Diplômé d'Hygiène et Microbiologie,

Elève de l'École du Service de Santé militaire,

(Né le 6 avril 1904, à Belfort)

LYON

ÉDITIONS DU SERVICE PHOTOGRAPHIQUE
DE L'UNIVERSITÉ

1929

PERSONNEL DE LA FACULTE

DOYEN HONORAIRE..... MM. H. HUGOUNENQ
DOYEN..... J. LÉPINE
ASSESEUR..... ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	{	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.....		PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	{	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....		BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	{	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	{	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	{	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	{	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	{	NOVÉ-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	{	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL.
Anatomie.....	{	BRETIN.
Histologie.....		GUIART.
Physiologie.....	{	LATARJET.
Pathologie interne.....		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	{	DOYON.
Anatomie pathologique.....		FROMENT.
Chirurgie opératoire.....	{	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....		FAVRE.
Médecine légale.....	{	PATEL.
Hygiène.....		ARLOING (F.).
Thérapeutique.....	{	ETIENNE MARTIN.
Pharmacie.....		COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	{	SAVY.
		LEULIER.
		PIÉRY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — Urologie.....	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRE

Anatomie topographique.....	MM. THÉVENOT (Léon).
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale.....	TAVERNIER.
Application du Radium.....	NOGIER
Stomatologie.....	TELLIER.

AGRÉGÉS

M.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	SANTY.	DUFOUR.	GATÉ.
TRILLAT.	DUNET.	DEVIC.	BERNHEIM.
SARVONAT.	CHALIER (André).	GABRIELLE.	DECHAUME.
FLORENCE (G.)	CHALIER (Joseph).	MANCEAU.	POLLOSSON.
ROCHAIX.	NOEL.	MARTIN (Joseph).	
RHENTER.	CHEVALLIER.	ROCHET (Ph.).	
MAZEL.	DUMAS.	WERTHEIMER.	

M. BAYLE, secrétaire.



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. FAVRE, Président ; GARIN, Assesseur;
MM. Joseph MARTIN et DECHAUME, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE

*Professeur à la Faculté de Médecine,
Médecin des Hôpitaux.*

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse, et de la bienveillance avec laquelle il a mis à notre disposition les grandes ressources de son laboratoire.

A MES JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR CH. GARIN

*Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine.
Médecin des Hôpitaux*

Dont nous avons pu apprécier au cours de nos études la haute compétence en matière de parasitologie.

MONSIEUR LE DOCTEUR MARTIN

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine.

Il nous enseigna les premiers éléments de l'anatomie pathologique; le choix de notre sujet prouve le grand intérêt qu'il a su nous faire prendre à l'étude de cette science.

MONSIEUR LE DOCTEUR DECHAUME

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine.

Nous sommes heureux de pouvoir le remercier aujourd'hui doublement de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie de notre jury de thèse, et surtout des bons conseils qu'il nous a prodigués pendant notre première année d'études médicales, alors qu'il était chef de clinique du Professeur Roque. Son enseignement clair et précis, les malades qu'il a exposés devant nous resteront toujours gravés dans notre souvenir.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CROIZAT

Chef de Clinique médicale à l'Hôtel-Dieu

Il nous a inspiré le sujet de ce travail et ne nous a ménagé ni son temps ni ses précieux conseils.

Nous lui en exprimons ici notre très vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROUSSET

Interne des Hôpitaux de Lyon

Son concours nous a été précieux pour mener à bien la partie expérimentale de cette thèse.

Nous l'en remercions vivement, ainsi que de l'accueil aimable qu'il nous a toujours réservé.

A TOUS MES MAITRES CIVILS ET MILITAIRES

INTRODUCTION

Pendant très longtemps les auteurs se contentèrent de décrire sommairement les lésions anatomiques observées au cours des mycoses.

Un grand nombre d'affections avaient été étudiées de 1890 à 1900 et depuis personne n'avait songé à vérifier et à compléter les travaux des premiers auteurs.

Il fallut arriver en 1927, époque où les publications de Nanta sur la nature mycosique de certaines splénomégalias algériennes déchaînèrent une polémique ardente pour qu'on songeât à reviser un peu les vieux cadres anatomo-pathologiques des mycoses en général et des Aspergillooses en particulier.

Des travaux de différents auteurs: Langeron, Gamna, il résultait que l'on ne peut tirer grand argument-diagnostic des formes parasitaires souvent modifiées que l'on rencontre dans les tissus: la différenciation du mycélium et des fibrilles collagènes entourées de fibrine coagulée est souvent très difficile; des concrétions banales formées de couches concentriques peuvent simuler des têtes aspergillaires, etc.

Aussi, nous avons cru qu'il pourrait être utile de chercher, en dehors de la présence souvent contestable d'un parasite dans les lésions, les caractéristiques anatomiques utiles à l'identification des affections mycosiques.

Nous avons fait de cette étude le sujet de notre thèse.

Depuis longtemps déjà certains auteurs¹ ont montré l'identité existant, toutes proportions gardées, entre la lésion provoquée chez l'animal et la lésion humaine spontanée lorsqu'on part de formes parasitaires bien connues et qu'on se place dans des conditions expérimentales satisfaisantes.

La possibilité entrevue de trouver, après une expérimentation rigoureuse, un test histologique de lésion mycosique nous a séduits et c'est de ce côté qu'a porté tout notre effort.

Nous diviserons notre travail de la façon suivante :

Après un historique, aussi bref que possible, de l'expérimentation dans les mycoses nous rappellerons les résultats acquis, nous décrirons avec quelques détails les lésions expérimentales obtenues à propos des principales mycoses donnant lieu chez l'homme à des manifestations viscérales : Aspergilloses, Muguet, Actinomycoïse, Sporotrichoses, Blastomycoses. Puis nous donnerons les comptes rendus détaillés de nos expériences personnelles et nous verrons les conclusions que nous pensons être en droit d'en tirer.

HISTORIQUE

Dans ce chapitre, nous n'avons pas la prétention de faire l'historique complet des mycoses ¹. L'étude des champignons pathogènes de date encore récente a pris une telle extension dans ces dernières années qu'il faudrait plusieurs volumes si l'on voulait seulement mentionner les noms de tous les chercheurs qui ont apporté quelque lumière ou souvent montré quelque obscurité de la question.

Nous nous bornerons à citer les grandes étapes de nos connaissances sur les champignons pathogènes, puis nous insisterons davantage sur l'énumération des divers expérimentateurs qui ont étudié les mycoses viscérales.

Pendant très longtemps les champignons ont été considérés comme uniquement saprophytes, aussi leur transformation en parasites a-t-elle soulevé un intérêt universel. Jusqu'en 1841 les observations de mycose chez l'homme ou les animaux ne sont intéressantes qu'à titre de documents historiques, elles

1. Pour plus de détails consulter : DUBREUILH, *Archives de médecine expérimentale*, 1891. — SARTORY, *Champignons parasites de l'homme et des animaux*.

sont trop brèves, trop vagues pour que l'on puisse en tirer des renseignements utiles sur la nature même de la maladie. La plupart de ces relations ont trait à des « moisissures ».

De Réaumur (1749) aurait le premier constaté la présence de moisissures développées dans des œufs à l'incubation. Puis A. C. Mayer (1815) publie l'observation d'un geai présentant un thalle parasite dans les sacs aériens et les poumons.

D'autres cas de mycose chez les oiseaux furent successivement dénoncés par divers auteurs allemands et anglais (Jaeger, Heusinger, Theile, Owen), de 1815 à 1841.

A cette époque s'ouvre vraiment l'ère scientifique de l'étude des champignons parasites. Gruby fait paraître ses premiers travaux sur les champignons des teignes (*Favus*).

Langenbeck signale un champignon dans l'écoulement nasal d'un cheval morveux. Cet écoulement constitué par un liquide foncé, visqueux, purulent, tenait en suspension le champignon sous les deux formes filamenteuses et sporulées. Les spores brunâtres ordinairement réunies en chapelets donnaient à la sécrétion une couleur foncée.

Enfin E. Deslonchamps publie la première observation complète avec détermination du parasite et dessins.

La polémique soulevée fut l'origine du mouvement qui s'est continué jusqu'à nos jours. Les observations, les découvertes se succèdent alors rapidement et bientôt aux deux premières phases :

d'observation pure et simple,
puis d'observation avec détermination du parasite succède une troisième phase dans laquelle l'expérimentation tient une très large place.

On ne se borne plus à étudier la lésion histologique clinique causée par le champignon, les caractères botaniques de ce dernier. On pratique encore des cultures, ce qui aide à la détermination du parasite. On fait des inoculations à l'animal, on arrive à créer chez lui de toutes pièces une maladie semblable à la maladie humaine. L'étude des lésions expérimentales présentées par l'animal permet de prévoir des formes encore inconnues de la maladie humaine et la clinique apporte des confirmations (cas des Sporotrichoses). Enfin, on recherche la cause du pouvoir pathogène des champignons : de nombreuses expériences sont faites pour déterminer la part qui revient aux phénomènes mécaniques ou aux toxines décelées chez certains parasites.

La thérapeutique bénéficie de tous ces progrès.

Indissolublement liées dans toutes ces études la clinique et la mycologie se complètent l'une l'autre. L'étude des lésions mycosiques permet par le moyen des cultures d'isoler de nouvelles espèces, le réactif animal aide à la classification de cryptogames dégradés ne présentant pas toujours de caractères assez nets pour qu'on puisse leur assigner tel ou tel cadre. Inversement la découverte de nouvelles espèces botaniques permet de prévoir de nouvelles maladies.

D'après nos recherches les premières tentatives d'inoculation expérimentale à des animaux furent

faites, en 1848, par Claude Bernard. Mais ce savant, poursuivant alors des études sur la fermentation, s'est peu soucié de décrire les lésions histologiques présentées par ses animaux (inoculés avec de la levure de bière.

En 1870, Grohe et Block recherchent la manière dont se comportent dans la circulation générale les spores de moisissures. Ils observent que les spores d'*Aspergillus Glaucus* et *Penicillum Glaucum* introduites dans l'organisme par la voie intraveineuse ou dans les cavités séreuses peuvent germer et déterminer, dans certains cas, une maladie générale. Cette maladie caractérisée surtout par le développement dans tous les viscères et principalement dans les reins de nombreuses colonies mycotiques entraînait la mort dans des délais variables.

En 1872 Popoff répète les expériences de Claude Bernard, mais il n'obtient que des phénomènes septicémiques. Dès cette époque, il émet l'idée que les levures peuvent se multiplier mais exceptionnellement dans l'organisme.

Un peu plus tard, en 1877-1880, Grawitz répète les expériences de Grohe et Block. Il se trouve en désaccord complet avec ces auteurs.

Des recherches de contrôle entreprises à Lyon par Kaufmann, en Allemagne par Koch, Ribbert, pour ne citer que les plus importants, ne permettent point de conclusions fermes.

C'est à Lichteim, de Berne (1882), que revient l'honneur d'avoir démontré l'apparente contradiction de ces expériences. Appliquant des méthodes en tous

points semblables à celles que nous sommes habitués à qualifier aujourd'hui de Pasteuriennes, il montre que ses prédécesseurs avaient employé des cultures impures et que, par suite, il n'y avait rien d'extraordinaire à ce que les moisissures qui germaient dans le corps des animaux n'appartenaient point toujours aux espèces qu'ils croyaient avoir reconnues.

Depuis cette époque de nombreux auteurs ont observé que certaines espèces d'hyphomycètes et de mucors pouvaient réellement germer dans l'organisme.

Ribbert, en 1887, publie les résultats d'un grand nombre d'inoculations, il résume les travaux de ses prédécesseurs et son ouvrage peut être considéré comme la meilleure mise au point parue à cette époque. Il étudie les lésions produites par la plupart des champignons qu'on connaissait alors : le muguet, les divers aspergillus. Il fait varier ses conditions expérimentales. En général, il opère sur des cobayes ou sur des lapins. Il inocule à ces derniers des spores d'aspergillus dans la veine de l'oreille. Il ne leur injecte que de faibles doses en légère émulsion de façon à ne pas les tuer spontanément et il les sacrifie plus tard à différents intervalles pour examiner ce qui s'était passé surtout dans les reins, les poumons, le foie. Il traite ses coupes par la méthode de Weigert, ce qui lui permet de différencier les spores et les rameaux mycéliens colorés en violet du reste des tissus colorés en rouge. Nous verrons dans un autre chapitre les résultats obtenus.

Dieulafoy, Chantemesse, Widal (1890) partent de

lésions pseudo-tuberculeuses observées en clinique et obtiennent une maladie nettement caractérisée chez l'animal. Ils font plusieurs communications (*Congrès de Berlin*, 1890 ; *Gazette des Hôpitaux*, 1890), etc... et les résultats définitifs de leurs expériences paraissent dans la thèse de Rénon (*Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo-tuberculose Aspergillaire, Thèse de Paris*, 1893).

En 1891, Dubreuilh fait paraître la première Revue Générale Française sur la question. Dans cette revue très documentée il se place beaucoup plus à un point de vue botanique qu'à un point de vue anatomo-pathologique. Il cite pour mémoire le plus souvent sans aucun développement les lésions obtenues.

A la même époque Wolff et Israël réalisent une série d'inoculations avec l'actinomycès. Ce sont les premiers auteurs, semble-t-il, qui aient exécuté sur ce champignon leurs expériences avec tout le soin désirable en pareilles circonstances. Ils opéraient chez le cobaye, le lapin et le mouton par inoculation intrapéritonéale de cultures pures d'actinomycès sur gelose et sur œuf. Ils pratiquent toujours l'examen microscopique des productions pathologiques obtenues et dans tous les cas ils retrouvent l'actinomycès.

En 1893, Dor et Bérard présentent à la Société des Sciences Médicales de Lyon des pièces anatomiques provenant d'un lapin inoculé avec des cultures d'actinomycès. Le compte rendu expérimental qu'ils donnent est intéressant, car il prouve la possibilité d'infecter un animal qui, jusque-là, paraissait réfractaire, en utilisant une voie spéciale : le corps vitré.

On peut regretter, cependant, qu'ils n'aient pas donné, à cette époque, un examen histologique des lésions présentées.

De 1893 à 1910, les travaux expérimentaux sont très nombreux. Le muguet, les aspergillus, l'actinomycès, les sporotricha, les blastomycètes sont l'objet d'excellentes études.

Grasset, dans sa thèse inaugurale (1894), Charrin, Klemperer (1895). Ostrowsky (1896) consacrent d'importantes monographies au muguet.

Lucet, le Ribbert français, inocule de nombreux animaux, varie ses conditions expérimentales et publie, en 1896-1897, de beaux travaux sur les aspergilloses. A noter qu'il a obtenu par des injections intrapéritonéales une splénomégalie manifeste. Ch. Macé (1903) complète ses travaux.

Deléarde (1895) fait des inoculations en série avec l'actinomycès, il insiste beaucoup dans sa thèse sur les difficultés de l'expérimentation et a la franchise de nous tenir au courant de ses insuccès. C'est un des rares auteurs qui, à l'époque, ne se borne pas à publier ses résultats favorables.

Poncet et Bérard (1898) publient un *Traité complet sur l'actinomycose humaine*. Cet ouvrage reste plein d'intérêt.

De Beurmann et Gougerot publient, en 1906-1907, une série de notes qu'ils rassemblent en 1912 dans leur beau livre sur les sporotrichoses. Ce livre est sur le *Sporotrichum* l'homologue de celui de Poncet sur l'actinomycès.

Harter, en 1909, fit une thèse très intéressante sur

la blastomycose ; son travail complet est à la fois clinique et expérimental ¹.

De 1910 à 1923 les travaux expérimentaux continuent, mais leur but est différent ; on cherche surtout à isoler les toxines, on tente des essais de vaccination ; on pousse beaucoup plus avant l'étude botanique et dans toute cette période nous ne retiendrons du point de vue spécial auquel nous nous plaçons que le travail de Sartory. C'est une suite et un complément des travaux de Guegen et, tout comme cet auteur, Sartory considère la question sous un angle très botanique.

En 1923, Favre et Ota publient une note intéressante sur une levure cutanée pathogène.

A partir de 1926, les recherches entreprises sur l'origine véritable des splénomégalias algériennes vient remettre la question à l'ordre du jour. On cherche de nouveau à produire des aspergillooses expérimentales. Plusieurs comptes rendus paraissent. Certains sont très succincts, les auteurs ne précisent guère ni leur technique, ni les lésions histologiques obtenues. Le plus souvent il s'agit de la répétition pure et simple d'expériences faites de 1890 à 1900 par Rénon et Lucet. Nous retiendrons surtout les travaux de Pinoy ², de Pinoy et Nanta, de Gosset, Bertrand, Magrou, enfin l'article documenté de Nanta

1. Nous n'insistons pas davantage sur tous ces travaux, nous aurons l'occasion d'en parler avec plus de détails dans notre chapitre Anatomopathologique.

2. Voir Bibliographie.

paru récemment (mars 1929) dans les *Archives des Maladies du Cœur*. Au cours de cet article Nanta donne les résultats d'inoculations expérimentales. Nous reviendrons sur ce sujet.

Tandis qu'en France on reprend des études sur l'*aspergillus*, à l'étranger on s'évertue toujours à décrire de nouvelles espèces parasites : les difficultés, les longueurs de l'expérimentation, de l'anatomie pathologique, rebutent les auteurs qui se contentent d'inoculations brutales et concluent plus ou moins hâtivement espèces pathogènes ou espèces saprophytes. Des travaux contemporains nous ne retiendrons guère que ceux de Magalhaes sur l'*oïdium* brésilien. Cet auteur fit de nombreuses inoculations dans des conditions très satisfaisantes et décrivit avec soin les lésions obtenues.

LÉSIONS EXPÉRIMENTALES

Avant de passer à l'étude des lésions obtenues chez l'animal, nous rappellerons brièvement les techniques les plus habituellement usitées pour les provoquer.

A) TECHNIQUE

La plupart des auteurs sont d'accord sur ces points : pour prouver l'existence d'une mycose, il faut si possible démontrer la présence du champignon dans l'organisme malade ; à défaut, isoler l'espèce incriminée en cultures pures, voir si elle peut végéter à une température voisine de celle du corps humain, étudier son action sur les animaux ; donner à ces derniers une maladie semblable, toutes proportions gardées, à la maladie humaine ; démontrer que le champignon a bien végété dans les lésions expérimentales car le seul fait d'obtenir une rétroculture positive à partir des organes de l'animal inoculé ne prouve rien : des spores restées incluses dans les tissus à l'état de vie ralentie peuvent donner des cultures sans être pour autant pathogènes. Enfin la végétation du champi-

ignon dans les lésions bien prouvée, il faut encore obtenir des rétrocultures identiques aux cultures initiales.

La nécessité de donner ces différentes preuves justifie les temps de la technique. Nous étudierons plus spécialement les divers temps qui s'imposent dans l'étude des lésions expérimentales chez l'animal.

I. — ORIGINE DU CHAMPIGNON. — Le champignon servant aux inoculations provient, suivant les expérimentateurs, des sources les plus variées : lésions humaines ou animales, cultures obtenues à partir de ces lésions, ou à partir d'espèces rencontrées dans la nature, rétrocultures provenant d'animaux inoculés.

Dans ces diverses éventualités, l'application des méthodes pasteurienues est de rigueur. Part-on d'une lésion animale ? Le produit à inoculer sera recueilli avec tous les soins d'asepsie désirables, on s'adressera de préférence aux lésions fermées, enfin le matériel instrumental sera stérilisé tout comme s'il s'agissait d'une grave intervention chirurgicale.

II. — FORME INTRODUITE. VÉHICULE. — Un fragment de lésion peut être inclus tel quel à l'intérieur des tissus, le plus souvent c'est un produit de broyage ¹

1. DELÉARDE broie des fragments de tumeur actinomyco-sique dans des verres stérilisés et avec des instruments soigneusement flambés.

GARIN additionne un fragment de parenchyme pulmonaire d'un peu de sable stérilisé et de trois fois son poids d'eau

qui est injecté après filtration ou simple décantation. Dans ces cas la dose, la forme inoculée ne sont pas certaines : spores ou mycélium, c'est au petit bonheur. Malgré toutes les précautions les insuccès dus à des infections secondaires sont fréquents dans ces cas. Ceci explique la préférence marquée des expérimentateurs pour les inoculations de produits obtenus par culture ¹.

Ce mode d'inoculation donne plus de précision apparente aux expériences ; l'infection secondaire n'est plus à craindre ; l'âge de la culture, le milieu de culture sont des conditions importantes que l'on peut fixer avec rigueur.

Il est plus difficile de séparer les spores du mycélium. La centrifugation ne paraît pas avoir été employée, elle est sans doute impossible en raison des faibles différences de densité existant entre la spore et le filament mycélien jeune qui en est issu. Les agents chimiques détruisant le mycélium n'ont pas été employés car ils risquent de modifier les spores. Le

distillée ; il filtre sur une étamine le produit du broyage, laisse déposer le liquide et injecte la partie surnageante.

1. Nous n'insisterons pas sur la composition des milieux de culture, nous rappelons que l'on peut utiliser des milieux liquides ou solides.

Eux-mêmes naturels : moût de bière, moût de raisin blanc, jus de groseille, jus de légumes : pommes de terre, carotte, betterave, pain humide.

Ou artificiels : glycérine gélosée, maltose de Sabouraud, liquide de Raulin, les combinaisons de ce dernier avec la pomme de terre, la carotte et surtout la gélose, le bouillon, l'urine glycélinés, etc...

chauffage à une certaine température détruit le mycélium et laisse subsister les spores, mais les débris mycéliens restent mêlés aux spores et leur action mécanique ou toxique n'est pas toujours négligeable. Aussi opère-t-on de préférence de la façon suivante : on s'adresse à une culture en milieu solide, « pain pommes de terre, carottes, gélose ». Le thalle repose alors sur une base consistante qui l'empêche de fuir sous la pression de la palette qui sert à cueillir les conidies (*Aspergillus*). Mais les barbes des palettes en platine, si doucement que l'on procède, arrachent des conidies et du mycélium, voire des cellules dissociées de pomme de terre ou de carotte.

En tamisant la récolte sur de la soie à bluter on obtient un résidu qui s'élève au quart, au tiers et même jusqu'à moitié de la récolte. Au lieu d'utiliser la palette de platine on peut réaliser les cultures sur gélose dans des fioles coniques et utiliser de légers chocs pour détacher les conidies à l'époque présumée de leur maturité, du 6^e au 15^e jour suivant les espèces. Divers autres dispositifs permettent encore de recueillir les conidies. Mais toujours quelques filaments mycéliens sont entraînés, le tamisage ne peut arrêter tout le mycélium : un examen attentif permet de voir des fragments fins et peu nombreux, il est vrai, mais présents au milieu des conidies. La difficulté d'éliminer tout filament mycélien peut expliquer ce fait en apparence paradoxal qu'au bout de vingt heures, après l'injection de spores, on retrouve des filaments d'*aspergillus* dans l'organisme, tandis que dans les milieux de culture, les meilleurs, tirés de l'organisme,

les mêmes spores mettent le double de temps pour germer.

On devra donc multiplier les tamisages pour réduire au minimum la quantité de mycélium lorsqu'on veut étudier les effets de l'injection isolée de spores. Ces expériences doivent être complétées par des inoculations de mycélium plus ou moins chargé de chlamydospores ou de formes de résistance particulières qui dans certains cas semblent exclusivement pathogènes.

Les véhicules les plus employés sont l'eau distillée, le bouillon, le sérum. Quelquefois le milieu de culture lui-même dilué lorsqu'il s'agit de culture sur milieu liquide ; des fragments de culture en milieu solide que l'on inclut dans le péritoine (Déléarde : pomme de terre) ; enfin lorsqu'on veut se rapprocher des conditions naturelles, des échardes, des grains de céréale infectés, l'air, procédé de l'inhalation ; les aliments, procédé de l'ingestion.

III. — DOSES. — La dose à injecter est un des points délicats de la technique. Il faut par tâtonnements proportionner cette dose aux effets désirés : infections aiguës, infections chroniques, une seule inoculation, plusieurs réinoculations. Le poids, la plus ou moins grande réceptivité de l'animal, la virulence du champignon, entrent en ligne de compte. La dose déterminée, une grande difficulté est la réalisation pratique de l'émulsion, on se heurte à des obstacles presque insurmontables pour réaliser deux inoculations identiques.

Les conidies ne se laissent pas toutes mouiller, on n'obtient alors qu'une suspension éphémère par l'agitation la plus prolongée. L'émulsion n'est pas homogène, sa teneur s'accroît rapidement du fond à la surface. Dans la seringue le mouvement ascensionnel continue et si l'injection se fait de haut en bas, la presque totalité des conidies s'arrête dans l'embout de la seringue. On conçoit l'importance de ce fait surtout dans l'usage d'émulsions pauvres. Dans ces conditions, la mesure préalable par pesée est tout à fait illusoire. Pour faire des expériences comparables entre elles on s'est efforcé d'assurer la constance de l'émulsion de conidies, la glycérine fut d'abord employée, mais Renon en condamne l'emploi à cause de sa toxicité propre. Par tâtonnements Macé arrive à établir une formule qui permet d'obtenir une émulsion assez stable :

Conidies	0.005
Gomme arabique	0,010
Eau distillée q. s.....	10

La dose à injecter variera de un à quelques centimètres cubes suivant les cas. Nous ferons remarquer qu'il est prudent de ne pas employer une masse à injection dont le volume soit inférieur à 1 cm. **3.** En effet, chez de petits animaux comme la souris, le cobaye, etc..., la veine est à peine perméable à l'aiguille, la fausse route peut passer inaperçue.

Pour déterminer la quantité de conidies, la balance devra recevoir la préférence, la palette ne donne en effet qu'une large approximation ; l'expérience nous

apprend, en effet, qu'une même palette peut emporter une quantité de conidies variant de un à trois.

Nous ne nous étonnerons donc plus en constatant les différences colossales dans les effets produits qui existent entre les divers auteurs et quelquefois chez le même, toutes choses égales d'ailleurs. La mort survient au bout de 10, 20, 30, 40 jours.

Pour que les résultats puissent être valables pour la maladie naturelle, on évitera d'injecter des émulsions très riches en spores : ces procédés brutaux forcent toutes les barrières physiologiques et les désordres obtenus n'ont pas grande signification.

A l'exemple de Ribbert ou de Lucet on injectera des doses faibles de façon à ne pas tuer l'animal spontanément ; on répétera ces doses et on aura quelquefois la surprise de constater qu'un animal qui paraissait réfractaire aux premières injections finit par être touché. Enfin, avant tout, on cherchera une espèce animale sensible.

IV. — CHOIX DE L'ANIMAL. — Divers facteurs déterminent le choix de l'animal, sa réceptivité plus ou moins grande à l'infection que l'on veut reproduire (les animaux jeunes sont en général plus sensibles et ils présentent, en outre, l'avantage de n'avoir pas encore été contaminés spontanément), la facilité d'inoculation, la docilité, le peu de danger présenté par telle ou telle espèce, l'état des veines, ainsi que diverses particularités anatomiques ou physiologiques, température, etc..., puis des conditions scientifiquement accessoires et sur lesquelles nos expéri-

mentateurs français ont souvent à compter, nous voulons dire le prix de revient de l'animal.

Mammifères. — Presque tous ont été utilisés.

Singes. — Choisis par Dieulafoy, Chantemesse et Vidal, ils reçoivent presque toutes les infections touchant l'homme, leur prix élevé les a fait de moins en moins employer dans les laboratoires français et on peut dire que maintenant ils sont le privilège presque exclusif des laboratoires américains.

Chien, mouton, chèvre, brebis, agneau. — Utilisés par Lucet, ils constituent un matériel moins onéreux mais leur peu de sensibilité en limite l'emploi. Pour les infecter il faut utiliser des doses considérables de conidies et le plus souvent l'affection provoquée guérit spontanément. Le chien est particulièrement sensible aux sporotricha.

Chat. — Cet animal est loin d'être réfractaire à la septicémie expérimentale, mais comme c'est un animal incommode et dangereux il a été peu employé.

Cobaye. — Il s'oppose au chat, c'est un animal trop bon dont on abuse. Il est sensible à de nombreuses mycoses et est utilisé surtout pour les inoculations sous-cutanées et intrapéritonéales. La difficulté de la découverte des jugulaires et les variations fréquentes de celles-ci font qu'il est peu employé pour l'intraveineuse. Cet animal, moins sensible que le lapin ou le pigeon, est employé par Rénon dans ses études sur l'aspergillus : la survie est suffisamment prolongée et ceci permet d'étudier, en sacrifiant les

animaux à des époques variables, l'évolution des lésions.

Lapin. — C'est avec le singe un des sujets de choix, par suite de sa grande sensibilité et de la disposition particulière des veines auriculaires très facilement accessibles. Presque tous les expérimentateurs l'ont utilisé.

Souris, rat. — Sont très sensibles aux sporotricha et aux blastomycètes pour lesquels ils constituent les animaux de choix. Ils ont été utilisés par De Beurmann et Gougerot, par Harter.

L'âne, le cheval et le mulet. — Ne sont pas des animaux banaux pour les inoculations. Ils ont été utilisés par de Beurmann et Gougerot pour des inoculations de sporotricha.

Le bœuf. — Est l'animal de choix pour les inoculations d'actinomycès, son prix de revient élevé en limite l'emploi et les auteurs se sont efforcés de communiquer l'affection à des animaux moins coûteux : le lapin (Dor et Bérard, 1893).

Callithrix penicillata, le sagouin, mus norvegicus. — Ont été employés par Magalhaès, à propos de l'oïdium brésilien.

Le lama, la gazelle, le dromadaire. — Sont encore cités par quelques auteurs.

Oiseaux :

Pigeon. — Particulièrement sensible aux aspergillus. Tous les procédés sont certains ; l'inhalation de spores elle-même entraîne la mort.

La poule, le canard, l'oie. — Ont été utilisés par

Ribbert et Lucet. Lucet s'est de plus livré à des recherches expérimentales systématiques sur les œufs.

Les animaux à sang froid, artificiellement réchauffés ont été utilisés le plus souvent en raison de dispositions anatomiques spéciales. Rénon introduit des conidies d'*aspergillus* dans les sacs lymphatiques de la grenouille sans grand retentissement sur l'état général. Ch. Macé s'adresse aux reptiles dont les poumons présentent de spacieuses cavités où rien ne vient gêner l'évolution du champignon avant qu'il ait atteint un développement notable.

Comme conclusion à cette énumération un peu fastidieuse des divers animaux utilisés nous dirons qu'aujourd'hui, hormis les cas de discussions extraordinaires où l'on veut se rapprocher le plus possible des conditions humaines, ou de richesse spéciale du laboratoire, on n'utilise guère le singe. Les seuls animaux utilisés couramment sont le lapin, le cobaye, la souris et le pigeon.

V. VOIES D'INTRODUCTION. — Toutes ont été employées, nous ferons remarquer cependant, dès à présent, sans anticiper sur notre chapitre des lésions obtenues que la voie qui, dans les divers cas, a donné les résultats les plus constants, les plus comparables entre eux, est la voie intraveineuse.

Voie intraveineuse. — Presque tous les auteurs l'ont utilisée. La veine auriculaire du lapin, la jugulaire du cobaye, la mésaraïque de ces deux animaux, les fémorales du chien, et l'axillaire des oiseaux, voilà les voies généralement empruntées. Par cette voie les

produits injectés sont soit des émulsions de spores ou de mycélium rendues isotoniques, soit une émulsion, mélange de spores et de mycélium. La mort peut survenir dès les premières heures, elle est alors attribuable aux embolies causées par les agrégats de conidies. Lorsque l'animal survit les conidies dans le sang vont se disperser dans tout l'organisme, leurs dimensions étant de beaucoup inférieures à celles des plus petits capillaires. Le tissu pulmonaire le premier traversé ne présente que rarement des lésions bien que le cours du sang soit assez ralenti au niveau de cet organe dont les capillaires sont les plus fins de tout l'organisme. Le poumon ne paraît pas être un milieu d'élection pour le champignon ; il s'agit bien entendu d'un tissu sain non remanié par de multiples infections, mais nous reviendrons sur ces points.

C'est presque exclusivement par la voie intraveineuse que l'on a pu produire des septicémies expérimentales. La mort est rapide, les animaux succombent dans un temps court, la rapidité de la mort paraît en général proportionnelle à la quantité de conidies injectée, elle varie de un à six jours si l'espèce est pathogène.

Voie intrapéritonéale.— Elle a permis aussi d'obtenir quelques septicémies, mais déjà plus rarement que par intraveineuse ; par cette voie Lucet put reproduire une splénomégalie caractérisée. Plus près de nous, Gosset, Bertrand, Magroup, utilisent une voie mixte : après laparotomie sous anesthésie ils portent directement le produit septique dans la rate. Ils au-

raient obtenu un succès par ce procédé avec *A. Nantae*. La mort survient plus tardivement.

Voie cutanée et muqueuse. — C'est une des plus employées. Par voie sous-cutanée on assiste généralement à la production d'abcès locaux qui finissent par guérir spontanément, quelquefois on a des généralisations. Harter obtint plusieurs fois des métastases viscérales par simple scarification de la peau du dos. Magalhaes nous dit que *l'œdium brasiliense* montre expérimentalement une grande violence ; il suffit de badigeonner la muqueuse buccale avec une émulsion de cultures pour produire une maladie mortelle. Un des meilleurs animaux d'expériences est le sagouin.

Voie trachéale. — C'est un procédé peu recommandable, employé par Lucet, Rénon, Ch. Macé qui obtinrent quelques succès (tortue mauresque mise à l'étuve). Certains auteurs injectaient leurs spores ou les faisaient inhaler après une trachéotomie préalable de façon à éviter la cause d'erreur d'une introduction par les voies digestives.

Voie digestive. — Très peu sensible le mycélium tout comme les spores traverse le tube digestif sans y créer la moindre lésion lorsque des moyens adjuvants ne sont pas utilisés.

Voies diverses. — Les auteurs ont encore tenté des injections directes au niveau des viscères, poumons, foie, rate, cerveau, reins : ces procédés sont plus ou moins fidèles et le traumatisme local au niveau d'un organe fragile enlève de la valeur aux résultats obtenus. La voie séreuse a été utilisée : plè-

vre, méninges, articulations, vaginale, avec des succès divers. Au niveau des articulations on obtient assez fréquemment des arthrites purulentes, l'uretère est injecté (Charrin et Guiart). L'os, le muscle ont aussi été inoculés (actinomycès et sporotrichum). Enfin le corps vitré par Dor et Bérard. Mais ceci peut être déjà considéré presque comme un moyen adjuvant de l'infection.

VI. MOYENS ADJUVANTS. — Pour réaliser plus facilement l'infection expérimentale certains auteurs ont cherché à se rapprocher le plus possible des conditions naturelles. Dans la nature, l'infection est réalisée par inhalation, par ingestion, par effraction avec un corps étranger vulnérant (échardes, épis végétal), soit encore par ensemencement cutané.

Les auteurs ont essayé de reproduire l'infection par ces procédés, mais comme en général, du moins pour les deux premiers modes, ils n'obtenaient que peu de succès, ils cherchèrent quelles étaient les causes adjuvantes de l'infection. Leurs premières expériences rendaient déjà compte de ce fait de pratique courante : les aspergillus pathogènes abondent autour de nous et cependant bien peu de gens sont touchés. Partant de la clinique ou de considérations théoriques ils refirent leurs expériences et s'aidèrent :

1° *Du traumatisme* sous ses différentes formes, mécaniques, chimiques et microbiennes. Les résultats furent bien meilleurs.

a) *Traumatisme mécanique.* — Le simple choc sur un os permet à Déléare de fixer l'actinomycès sur le

maxillaire du bœuf, après injection de culture en un point quelconque de l'organisme. Dans cette circonstance, le champignon ne se comporte pas différemment des microbes : on sait, en effet, le rôle prédisposant joué par le traumatisme osseux pour la fixation du staphylocoque dans les ostéomyélites.

L'inhalation de poussières fines et dures permet la fixation de l'*aspergillus* par voie trachéale.

L'injection de muguet suivie de la ligature de l'uretère permet à Charrin de réaliser une pyélite purulente et de préciser le mode d'infection rénale normale (par voie hématogène et non ascendante).

Les sections musculaires : la section unilatérale de l'insertion humérale du grand pectoral d'un pigeon permet à Ch. Macé de penser qu'une des causes de la fixation des conidies au niveau de tel ou tel organe réside dans l'immobilité de cet organe ; d'où la fréquence d'atteinte du rein.

b) Traumatisme *chimique*. — L'irritation du parenchyme pulmonaire, à l'aide de vapeurs ammoniacales, permet à Lucet, à Ch. Macé d'obtenir des lésions aspergillaires par simple insufflation trachéale de spores.

c) Traumatisme *microbien*. — Rénon étudie l'action favorisante des injections de B. K. Il constate que l'*aspergillus* injecté secondairement se localise plus facilement au niveau du poumon et pour ainsi dire avec prédilection au niveau des points déjà lésés par les B. K.

Le Dantec, pour reproduire expérimentalement

une blastomycose intestinale, provoque d'abord chez ses animaux une diarrhée acide au moyen de certains ferments paralactiques qui se développent rapidement sur les graines. Il obtient alors une véritable symbiose paralactique-levure.

Patterson, de même, croît pouvoir conclure de ses recherches que la maladie des saumons est due à une action microbienne préliminaire, les saprolégimés ne venant qu'après coup sur des poissons infectés et déperissants.

Ces faits sont bien en accord avec la clinique où souvent l'on observe le développement d'une affection mycosique viscérale chez un sujet dont l'organisme a été lésé par une infection antérieure (tuberculose : Rénon ; typhoïde : Garin, Gaté et Rousset). Enfin dans les grosses rates algériennes on retrouvait aussi de fréquentes atteintes antérieures (tuberculose, syphilis, paludisme, etc...).

2° *De moyens d'exaltation du pouvoir pathogène.*

a) *Les passages successifs* sur l'animal augmentent le pouvoir pathogène du champignon, tandis que le retour à des milieux de culture l'atténue. Charrin et Ostrowsky l'ont bien montré pour le muguet, ils établirent même un parallèle avec les graves épidémies observées dans les crèches.

b) *La culture sur certains milieux* pour lesquels le champignon a une affinité spéciale. Cultures sur milieux sucrés pour le muguet, milieux glycélinés, milieux au sang, etc...

c) Enfin en *traitant les spores par divers extraits*

qui les rendent impropres à servir de proie aux leucocytes : Sartory nous fait savoir, en 1914, que l'injection intraveineuse de spores d'*aspergillus niger* à un pigeon ne détermine aucun trouble chez l'animal. Au contraire les spores d'*aspergillus fumigatus* provoquent la mort en trois ou quatre jours. En traitant ces dernières par le chloroforme on obtient un extrait non toxique par lui-même pour le pigeon. Les spores d'*aspergillus niger* enrobées par cet extrait chloroformique acquièrent la propriété de germer dans l'organisme où le mycélium développé détermine les lésions observées dans l'aspergillose. La maladie se termine par la mort. La substance extraite par le chloroforme semble donc protéger les spores contre la phagocytose. C'est là l'explication la plus vraisemblable de cette expérience.

Enfin Bezançon et Philibert réussissent la première inoculation de *sporotrichum* au cobaye en exaltant la virulence par l'addition de beurre.

3° *D'une préparation spéciale du terrain.*

Ostrowsky constate que les animaux soumis à une alimentation riche en glucose meurent plus vite et présentent des lésions beaucoup plus étendues que les autres.

Oberling obtient facilement une splénomégalie inflammatoire nodulaire en injectant stérigmatocystis nidulans par voie sous-cutanée comme par injection intrasplénique pourvu que la rate ait été préparée par une injection intraveineuse de saccharate de fer qui détermine l'hémossidérose de l'organe.

4° *En maintenant au contact de l'organisme un milieu de culture excellent pour le champignon étudié.*

Très souvent l'organisme est infecté par une écharde de bois, une graine de céréale qui reste incluse dans une plaie superficielle ; les expérimentateurs ont réalisé ce mode d'infection naturel : Pinoy reproduisit un mycétome en insérant dans le pied des animaux des échardes de bois recouvertes de filaments mycéliens à différents stades de leur évolution ; ils ont employé une méthode analogue en déposant dans le péritoine des fragments de culture sur milieu solide. Ces faits sont très importants et il semble que l'on n'ait pas suffisamment attiré l'attention sur eux. On peut, en effet, en rapprocher les expériences de Lucet sur les œufs et celles de Dor et Bérard sur l'injection dans le corps vitré du lapin.

Lucet s'était demandé comment les *aspergillus* pouvaient franchir la barrière constituée par la coquille de l'œuf. Il fit diverses expériences : tout d'abord il met à l'étuve sur une couche d'ouate recouverte d'une grande quantité de spores d'*A. fumigatus* un œuf de poule frais et propre. A aucun moment il ne constate la présence de moisissures à l'intérieur de l'œuf. Le résultat est négatif également lorsqu'il dépose des spores sur la coquille intacte et propre même au niveau de la chambre à air. L'addition d'un liquide impropre à la culture de l'*aspergillus* (eau distillée) n'aide en rien au développement. Mais lorsqu'il applique sur la coquille une substance qui y adhère et dans laquelle les spores peuvent évoluer (gélose, beurre, etc..) dès le sixième jour quel que soit le

point de la coquille ensemencé l'*aspergillus* se développe dans la chambre à air, puis il envahit le vitellus et le germe. Dor et Bérard inoculent l'*actinomyces* au lapin et arrivent à provoquer une affection généralisée en portant leur masse à injection en un tissu de l'organisme constituant un excellent milieu de culture pour leur champignon : le corps vitré¹.

Dans ces divers cas nous voyons que l'infection est rendue possible par la présence d'un milieu de culture sur lequel le champignon végète aisément et qui est mis en contact intime avec l'organisme à infecter. Tout se passe comme si certaines formes apparaissant sur ce milieu étaient beaucoup plus aptes à déterminer l'infection, à aller se répandre par voie sanguine ou lymphatique dans tous les organes. Tout comme en chimie nous voyons les corps à l'état naissant doués d'une activité spéciale. Continuant notre analogie, nous dirons que le fragment de culture joue en quelque sorte le rôle d'un catalyseur d'infection. Sa masse varie bien, certes ! Mais sa vie est suffisante pour que les formes nouvelles auxquelles il donne naissance aient le temps d'envahir le voisinage et de donner en se combinant avec les tissus des complexes nouveaux que nous appellerons lésions anatomiques. Ces données ne nous semblent pas utiles seulement pour obtenir plus facilement des lésions expérimentales, elles nous paraissent susceptibles d'éclaircir certains

1. Nous ferons remarquer en passant que dans ce tissu les processus de rénovation sont peu intenses et que tout se passe sensiblement comme s'il constituait un excellent milieu adhérent intimement à l'organisme.

points de l'étiologie des affections mycosiques : le champignon trouvant quelquefois un bon milieu de culture en contact intime avec l'organisme au niveau d'une dent cariée, d'un bouchon de cérumen, d'une de ces gastrites si fréquentes chez les alcooliques.

VII. — SYMPTOMES DE LA MALADIE EXPÉRIMENTALE.

— L'infection de l'animal étant réalisée on peut se demander comment on la reconnaîtra cliniquement. Il est, en effet, un peu trop simpliste de constater la survie ou la mort d'un sujet après l'introduction de conidies par une voie quelconque. Aussi nous indiquerons les principaux signes permettant de suivre les variations de l'état général.

Dans les cas d'infection localisée l'apparition d'un abcès sera de constatation facile. Mais dans les cas d'infection généralisée, d'emblée ou secondairement, il n'en va plus de même. L'animal ne peut donner d'indications sur les malaises qu'il ressent et seuls quelques signes objectifs pourront être utilisés. En général, après l'injection l'animal est triste, il reste immobile, somnolant, seules des incitations violentes réussissent à le tirer de sa torpeur ; d'autres fois l'excitation domine. Très souvent il refuse tout aliment. Les variations du poids constatées le premier jour n'auront de valeur que si l'on tient compte de ce facteur : un cobaye, par exemple, a toujours dans son tube digestif un dixième environ de son poids. La première pesée faite au bout de 24 heures donnera une chute brusque si l'animal ne s'alimente pas. Dans la suite une perte de poids progressive aura une

grande valeur. La mort est imminente quand le total des pertes s'élève environ au tiers du poids de l'animal. Parallèlement aux variations du poids la mesure du volume de l'urine excrétée donne d'excellentes indications. On a ainsi une mesure exacte de l'activité physiologique de l'animal. Un cobaye sain élimine en moyenne le cinquième du poids du corps.

La prise de la température ne donne pas de renseignements constants. Chez le cobaye elle n'est guère influencée que dans les heures proches de la mort, elle s'abaisse alors notablement ; chez d'autres animaux très sensibles les variations physiologiques de la température sont telles que l'on ne peut tirer de renseignements de la courbe thermique qu'à la condition que chaque prise de température soit effectuée avec la plus grande rapidité. La moindre émotion, le moindre exercice suffisent à donner chez le pigeon des variations de 1°5 à 2°. Ces chiffres prouvent la délicatesse de cette investigation.

Quelquefois dans les infections généralisées des signes de localisation apparaissent. C'est une diarrhée qui indique une atteinte du tractus digestif, une dyspnée indiquant une atteinte pulmonaire. L'atteinte du système nerveux se traduit par des paraplégies, quelquefois de curieux mouvements de rotation (Lucet : atteinte du cervelet, etc...). En résumé en l'absence des signes de localisation la seule recherche du poids donne des renseignements très importants sur l'état du sujet.

VIII. — SACRIFICE DE L'ANIMAL: AUTOPSIE. PRÉLÈVEMENTS. — L'animal infecté peut mourir spontanément ; précocement il succombe alors comme nous l'avons vu à des embols formés par des agrégats de conidies, plus tardivement il succombe aux progrès de l'infection, aux désordres mécaniques engendrés par le développement d'un thalle parasite, à l'annihilation fonctionnelle d'organes importants.

Mais il peut se faire aussi que, pour une raison quelconque, on ne veuille point attendre la mort naturelle ou la guérison de l'animal. Comment doit-on alors le sacrifier ? Divers procédés sont possibles, mais on ne devra pas oublier qu'étant donnée l'importance des phénomènes vasculaires dans les lésions mycosiques on devra toujours si l'on désire faire une étude histologique des tissus rejeter parmi ces procédés ceux qui entraînent des modifications circulatoires importantes, tels que la saignée. Nous recommandons particulièrement l'asphyxie au gaz d'éclairage, procédé très facile, ou un traumatisme violent sur la tête.

Après la mort on pratiquera une autopsie dont on gardera un compte rendu détaillé, on fera des prélèvements aseptiques pour rétroculture ou pour examen histologique. Dans ce dernier cas on pratiquera des inclusions dans la paraffine ou l'on fera des coupes à la congélation. Les coupes seront aussi minces que possible pour permettre des colorations spéciales: hématéine-éosine, Gram, ferrocyanure, etc...

B. — LES LÉSIONS OBTENUES

Nous allons étudier les lésions obtenues expérimentalement avec quelques-unes des espèces dont le rôle pathogène pour l'homme est bien établi. Nous ne considérerons que les espèces donnant lieu à des atteintes viscérales, enfin nous suivrons dans notre description l'ordre chronologique des découvertes.

1° ASPERGILLOSES EXPÉRIMENTALES.

a) *Les Expériences anciennes.*

Les lésions expérimentales de l'aspergilliose furent bien étudiées il y a quarante ans environ par des auteurs dont la compétence universellement reconnue donne un grand poids aux descriptions qu'ils ont laissées.

Ces auteurs étaient : Ribbert, Dieulafoy, Chantemesse, Widal, Renon et Lucet.

La plupart procédaient par injections intraveineuses de spores d'*aspergillus fumigatus*. Renon obtint des lésions chez le pigeon par injections intratrachéales, lésions assez particulières et que nous décrirons.

Mais Lucet insiste beaucoup sur la bénignité ordinaire de l'injection par les voies autres que l'I. V.

Les lésions que nous allons décrire ont toutes, sauf mention contraire, été obtenues par cette voie.

Un premier point établi par les auteurs est l'inégale sensibilité devant l'infection aspergillaire des animaux de laboratoire : les oiseaux (pigeon, poule)

présentent surtout des lésions pulmonaires et hépatiques, les mammifères (lapin) des lésions pulmonaires et rénales.

1. — *Lésions pulmonaires.*

Qu'il s'agisse de pigeons ou de lapins le processus est identique. Les spores charriées par le sang échouent dans les capillaires et donnent naissance à des filaments mycéliens contre lesquels l'économie lutte par l'intermédiaire de la phagocytose.

La lutte de l'organisme sera plus ou moins manifeste suivant que la mort de l'animal sera elle-même plus ou moins rapide. Dans les cas de mort très rapide on peut n'avoir aucune réaction mais simplement des lésions analogues à celles des septicémies hémorragiques. Le champignon se retrouve dans tous les organes, mais il n'y a pas trace de barrière. Dans les cas moins aigus on assiste à la formation de lésions nodulaires dont le nombre est en raison inverse de la durée de l'affection. Leur volume est, au contraire, proportionnel à cette durée. Cette différence dans les effets dépend de deux facteurs : de la sensibilité de l'animal et davantage encore de la dose injectée.

Ribbert constate qu'après l'injection d'une faible quantité de spores dans les veines de l'oreille les germes sont bientôt serrés de près par les leucocytes, et par la suite ils n'arrivent qu'à un faible développement à l'intérieur de nodules pseudo-tuberculeux qui s'organisent. Les germes sont, après deux jours,

englobés par les cellules épithéliales géantes dans lesquelles ils finissent par devenir invisibles.

Dieulafoy, Chantemesse et Vidal rapprochent les lésions histologiques de celles de la tuberculose et déclarent qu'elles sont en tous points comparables.

Ils nous montrent l'évolution de ces lésions depuis les tubercules jeunes formés d'un ou de plusieurs rameaux mycéliens entourés à peine de quelques globules blancs, jusqu'aux tubercules fibreux déshabités dont le centre n'est plus représenté que par un protoplasme fibrillaire contenant de petits blocs bleuâtres, vestiges du champignon ou même ne renfermant plus rien comme si le tubercule avait détruit le parasite, preuve d'une guérison locale.

Le tubercule d'âge moyen est le plus intéressant à considérer. En général il présente à son centre un feutrage de mycélium dont les rameaux entrelacés se colorent mieux à la périphérie. Ces filaments sont entourés d'un grand nombre d'éléments dont certains ressemblent beaucoup aux cellules épithéliales, d'où le nom de cellules épithélioïdes qui leur a été donné par Unna. A ces cellules épithélioïdes sont mêlées des cellules géantes et de grands macrophages. L'infiltration leucocytaire s'étend parfois jusque dans les alvéoles adjacentes constituant ainsi des blocs de pneumonie sillonnés de vaisseaux à volume variable. Certains de ces vaisseaux sont remplis d'un coagulum de leucocytes, les autres sont dilatés et gorgés d'hématies. Cette congestion périphérique est toujours très accentuée.

Le tubercule peut être simplement représenté par

une très grande cellule à noyaux multiples dont le protoplasme contient une ramification mycélienne dans un état variable de conservation. Au niveau du tubercule le parenchyme pulmonaire est toujours nécrosé et plus ou moins reconnaissable.

Macroscopiquement ces tubercules grisâtres, translucides, atteignent au maximum le volume d'une tête d'épingle, sauf des cas exceptionnels où les processus ont eu une durée très grande.

Nous remarquons combien dans toutes ces lésions le champignon est vite éliminé, combien sa végétation est éphémère. En général, au bout de 6 jours, quelquefois moins, on n'en trouve plus que des débris. Le thalle a péri, étouffé par les leucocytes. Jamais il n'a été trouvé de formes de reproduction du parasite : Renon signale comme un fait intéressant la présence dans une alvéole d'une tête sporifère dépourvue de spores.

Après *l'injection de grandes quantités*, Ribbert constate que la mort survient beaucoup plus précocement. Les spores remplissent entièrement les capillaires en formant des groupes serrés dans les alvéoles, elles ne sont ni aussi rapidement, ni aussi abondamment entourées par les leucocytes. Le mycélium peut pousser des rejetons irréguliers qui ne sont entourés que plus tard par des cellules géantes. Le plus souvent le stade de défense constitué par le tubercule n'a pas le temps d'être réalisé avant la mort de l'animal. En somme, l'intensité de la maladie expérimentale paraît proportionnelle à la quantité de spores injectées.

Renon, par ses injections intratrachéales, parvint à reproduire une affection en tous points semblable à la maladie spontanée. Outre le tubercule il observe des lésions en plaques des bronches occasionnées par la greffe sur la muqueuse aérienne des spores injectées, tout comme dans les mycoses spontanées.

Il opérait sur le pigeon et suivant la dose injectée il obtenait plus ou moins de plaques, les faibles doses ne donnant lieu qu'au développement de tubercules.

2. — *Lésions rénales.*

Le grand développement donné à notre étude de la lésion pulmonaire expérimentale va nous permettre d'être assez bref dans l'exposé des lésions des autres viscères : à très peu de chose près elles sont identiques.

Le rein, organe émonctoire immobile¹, est fréquemment touché chez les mammifères. Tout comme dans le poumon, les tubercules n'apparaîtront que dans le cas de lésions durant assez longtemps. Dans l'ensemble ces tubercules ont une constitution identique à ceux du poumon, quelques particularités sont dues à la texture assez dense de l'organe : l'orientation des filaments mycéliens variera suivant la région.

Tubercule jeune. — Ce tubercule est constitué par un amas central de filaments mycéliens dont la disposition est rayonnante au niveau du glomérule, longitudinale et parallèle aux tubes urinaires au ni-

¹ Ch. Macé pense que l'immobilité du rein est une des raisons de la fixation si fréquente des infections mycosiques à son niveau.

veau de ces derniers. Certains filaments peuvent s'étendre dans tous les sens jusque parfois en des points d'aspect histologique normal ou à peine altéré.

Le mycélium est entouré de nombreuses cellules inflammatoires et de cellules rénales en voie de dégénérescence. Enfin une troisième zone limite les tubercules, c'est une zone congestive homologue de celle du poumon dans laquelle il n'est pas rare de rencontrer des globules extravasés.

Tubercules d'âge moyen. — Ces tubercules sont presque uniquement constitués de leucocytes qui englobent et masquent le mycélium.

Tubercule âgé. — Le mycélium étouffé disparaît et le centre du tubercule est occupé par une zone ramollie dans les processus rapides, fibreuse, cicatricielle, dans les processus très lents ou très anciens.

3. — *Lésions hépatiques.*

Rares chez les mammifères, elles sont au contraire fréquentes chez les oiseaux.

Le foie, congestionné, très volumineux, présente des granulations nombreuses. Celles-ci ne sont décelables qu'au microscope lorsque la maladie a été rapidement mortelle. Au contraire, lorsque l'évolution a été suffisamment lente, elles peuvent atteindre le volume d'une tête d'épingle. On trouve toujours à l'origine de ces granulations une ou plusieurs spores échouées dans un capillaire. Ces spores ont germé et ont fourni des rameaux mycéliques disposés en buis-

son ou en éventail épais. Les rameaux sont entourés de cellules épithélioïdes ou leucocytiques, les cellules hépatiques voisines présentent des phénomènes de nécrose. Enfin, autour d'elles est une zone congestive et hémorragique très marquée.

On peut encore rencontrer des rameaux mycéliens isolés dans des régions relativement saines fort éloignées de leur point d'origine.

4. — *Lésions diverses.*

Des tubercules du même type ont été rencontrés dans la plupart des viscères. Leurs particularités proviennent de la texture spéciale de l'organe dans lequel ils se développent, allongés dans le tissu musculaire, sphériques dans la rate, etc... A noter que la mollesse, la friabilité du tissu splénique permettent à l'*Aspergillus* de prendre des aspects rayonnés ayant une grande ressemblance avec l'actinomycète. Des tubercules du cœur, de l'intestin ayant donné lieu à des perforations, des os chez les jeunes animaux, enfin de l'encéphale, ont encore été signalés.

En résumé l'aspergillose expérimentale de l'animal nous apparaît sous deux formes distinctes qui ne sont que deux stades différents d'un même processus.

Dans les inoculations brutales de grandes quantités de spores, la forme diffuse d'infiltration prédomine; des lésions hémorragiques disséminées entraînent la mort de l'animal avant qu'ait eu le temps d'apparaître une réaction de défense des tissus.

Dans les inoculations de doses moindres, des tubercules apparaissent qui ont une spécificité plus

grande. Quel que soit l'organe considéré, la constitution de ces tubercules aspergillaires expérimentaux est identique ; à la seule condition que l'évolution soit assez lente on a toujours :

— une zone centrale formée de filaments mycéliens plus ou moins visibles suivant l'ancienneté de la lésion ;

— une zone moyenne présentant une grande abondance de polynucléaires, de cellules épithélioïdes, de macrophages et de façon inconstante de cellules géantes et dans laquelle on trouve des éléments tissulaires en voie de dégénérescence ;

— enfin une zone périphérique congestive et hémorragique.

b) *Les Expériences récentes.*

Il semblait qu'après les expériences de Widal, de Renon, de Lucet, de Macé, le sujet était épuisé et qu'expérimentalement du moins, il n'y avait plus grand'chose à dire sur les lésions aspergillaires.

La polémique déchaînée par les critiques de M. Langeron vient de remettre la question à l'ordre du jour.

De nouvelles tentatives d'inoculation à l'animal furent opérées. Les images histologiques déjà vues par Renon et Lucet furent retrouvées. Les descriptions données par les modernes sont peu différentes de celles données par leurs devanciers et il est inutile de les résumer ici.

Les techniques expérimentales n'ont pas été considérablement perfectionnées et les auteurs n'ayant pas opéré sur un aussi grand nombre de sujets que

des Ribbert ou des Lucet n'obtiennent que rarement des lésions chroniques : ils réalisent des lésions aiguës cogestives. D'autres obtiennent des tubercules (Nicaud). Ils constatent de nouveau la disparition rapide du parasite après inoculation, et Gosset, Bertrand, Magrou se posent la question de l'existence possible de formes filtrantes.

Cependant deux points nous paraissent dignes du plus grand intérêt dans l'orientation actuelle des recherches :

Nanta reprend l'étude des formes atypiques du parasite et des lésions déshabitées, étude qui remonte pour ainsi dire à l'époque où Dieulafoy, Chantemesse et Widal mentionnaient les formes altérées de l'*A. fumigatus* rencontrées dans les tubercules âgés scléreux (1890).

Oberling réalise la fixation élective du champignon sur la rate par des injections de sels de fer et il nous promet des compte-rendus histologiques très détaillés.

Nanta, dans une première série d'expériences, cherche à reproduire les formes altérées du champignon en faisant simplement digérer le mycélium par les tissus. Il injecte du mycélium sous la peau et provoque la formation d'abcès. Il obtient ainsi des résultats intéressants. Mais il trouve que malgré tout le champignon garde encore un aspect très reconnaissable.

Dans une deuxième série d'expériences il réalise une infection aiguë en injectant dans les veines une quantité de spores suffisante pour qu'elles puissent

germer dans les tissus. Les résultats sont beaucoup plus démonstratifs.

« Chez les lapins inoculés avec des spores et sacrifiés au bout de six à huit jours, les nodules qui infiltrent divers organes sont tantôt du type purulent, volumineux, bourrés de champignons, tantôt du type granulomateux, formés de cellules multinuclées, entourées de fibroblastes, de macrophages, et relativement pauvres en parasites. Ce sont ces derniers nodules qui sont les plus propres à l'étude des formes altérées.

« On y voit des filaments soit libres soit inclus dans les cellules géantes, tantôt normaux, plus souvent altérés ; la membrane est mince, peu apparente, avec des segmentations distantes et peu marquées, ou au contraire épaisse et ornée de nombreuses expansions épineuses qui donnent aux extrémités, où elles sont très longues, un aspect vilieux. Le protoplasme est souvent acidophile et réfringent ; parfois il persiste des filaments mycéliens, quelques segments semblables à un gros ruban hyalin homogène fragmenté, parfois de grosses masses diffuentes, réfringentes, libres ou incluses dans les cellules géantes. Il arrive que des spores encore pourvues d'une membrane plus ou moins amincie subissent cette homogénéisation ; certaines finissent par prendre un aspect voisin de celui d'un corps de Russel, libre ou inclus.

« La membrane elle-même, à l'intérieur des cellules géantes, subit une érosion ou au contraire une tuméfaction évidente suivie de décoloration,

« elle disparaît par digestion parfois plus vite que le
« protoplasme mycélien.

« Dans l'ensemble, la membrane mycélienne qui
« se forme dans les tissus mêmes est encore plus
« mince que dans les cultures — cet aspergillus est
« déjà remarquable à ce point de vue — et disparaît
« très aisément.

« Nous relevons donc ici des formes diffuses
« homogènes, des filaments d'aspect hyalin frag-
« mentés, et enfin des formes tubulaires phagocytées,
« encore reconnaissables, avec protoplasme altéré,
« acidophile, ou même vides de protoplasme et à
« peine marquées par un anneau bleuâtre dans la
« cellule multinucléée qui les digère, telles qu'on en
« rencontre dans la rate humaine ».

Oberling prépare ses animaux par des injections de saccharate de fer et obtient une splénomégalie manifeste chez le lapin par des injections I. V. d'A. Nantae, tandis qu'il n'obtient rien chez le cobaye dont la rate est cependant sensible à *A. fumigatus* (Lucet).

Nanta, procédant de même, obtient lui aussi une splénomégalie considérable, il nous donne l'examen histologique et note une particularité présentant à notre sens un grand intérêt.

« L'examen histologique montre que la rate est à
« la fois dense et congestionnée ; l'épithélium des
« sinus, proliféré, renferme parfois des leucocytes
« qui forment un abcès histologique ou bien les
« foyers des cellules épithélioïdes avec quelques cel-
« lules géantes. Le fait le plus remarquable est la

« présence de nombreuses cellules volumineuses
« bourrées de *gros corps arrondis* fortement colorés
« par les bleus basiques, de *taille variable*, et parfois
« *abondants* au point de masquer les noyaux. Les
« cellules sont soit des macrophages soit des cellules
« endothéliales. On retrouve des éléments analogues
« dans la peau (paroi des abcès au contact des cham-
« pignons inoculés) et aussi dans le foie où il semble
« qu'ils doivent être assimilés aux cellules de Kupffer.
« Certains de ces corps sont en rapport avec la pré-
« cipitation du saccharate de fer injecté ; d'autres
« sont comparables « aux masses rondes incluses
« dans les cellules géantes » qu'ont notées Sternberg
« et Wiesner dans une infection à streptothrix ».

Cette orientation nouvelle donnée aux recherches permettra sans doute avant peu des constatations expérimentales intéressantes dont la clinique tirera les plus grands profits.

2° *Saccharomycoses expérimentales.*

Le champignon du muguet se présente sous deux formes : filaments et levures. La forme levure étant pour Linossier ¹ et Roux le mode végétatif normal du champignon, celui-ci fut longtemps considéré comme un saccharomycès. De là le nom scientifique de l'affection qu'il détermine.

L'étude des lésions expérimentales dues au muguet est contemporaine de celle de l'aspergillose. Divers

1. ROUX (G.) et LINOSSIER (G.). — Recherches morpho. sur le champignon du muguet (*Arch. méd. exp.*, 1890).

auteurs se livrèrent à l'expérimentation, parmi eux nous retiendrons Grawitz, Klemperer, Roux et Lino-sier, Grasset, Ostrowsky, Garin. Ces auteurs firent des inoculations par des voies diverses mais, tout comme pour l'aspergillus, l'I. V. seule donnait de façon constante des généralisations. Grasset en aurait obtenu par voie sous-cutanée. Ostrowsky ne put reproduire ces expériences et sans doute peut-on admettre que dans les expériences de M. Grasset certaines veinules s'étaient trouvées injectées. Les autres voies donnaient des lésions locales abcédées finissant par guérir spontanément et dont la constitution rappelait du reste celle des lésions obtenues après généralisation.

Les mammifères seuls furent employés pour les expériences : la température des oiseaux ne permettant pas la végétation du champignon qui ne se développe plus au delà de 39°.

Les lésions obtenues sont assez comparables à celles de l'aspergillose. Sans être partisan d'une assimilation aussi complète que le voulaient Roux et Lino-sier, il nous semble qu'Ostrowsky va peut-être un peu loin lorsqu'il déclare que les deux savants lyonnais se sont mépris sur la signification des désordres morbides observés chez l'animal en voulant théoriquement que cette mycose ressemblât en tous points à l'aspergillose.

Nous verrons, au cours de l'exposé de nos expériences personnelles, ce qu'il faut penser de la méprise des savants lyonnais. Sans doute *Monilia Albicans* diffère de l'aspergillus par ses toxines pyogènes, par

le volume de ses spores. Mais en réalité le schéma des lésions qu'il détermine ne diffère pas autant de celui de l'*aspergillus* que l'eût voulu Ostrowsky.

Les auteurs s'accordent à constater que l'intensité de la maladie expérimentale est directement proportionnelle à la quantité de germes introduits dans l'économie. Ce qui signifie que le germe introduit dans l'organisme végète, se développe, mais ne se reproduit pas. Ce fait avait déjà été constaté pour l'*aspergillus* où, hormis les cas de végétation en surface à l'intérieur des cavernes, jamais on ne trouve de formes de reproduction dans l'organisme.

Ceci posé, les descriptions des auteurs nous montrent que tout comme pour l'*aspergillus* on peut avoir deux variétés de lésions (Magalhaes) : des Lésions Généralisées et des Lésions Locales.

Dans *les premières* prédominent les hémorragies (vraies nappes d'hématies) et les nécroses (Myocardite, Pneumonie, Néphrite, etc...).

Dans *les secondes* on trouve des formes nodulaires inégalement réparties suivant les organes dont les propriétés vitales ont une influence considérable sur la localisation. Sans doute les propriétés chimiques, physiques, ou physiologiques de chacun d'eux en font-elles un milieu de culture spécial ayant son autonomie, en présence de laquelle le muguet doit succomber ou triompher.

C'est ainsi qu'on observe surtout les lésions des reins, du foie, du myocarde, de la rate, de l'intestin, du diaphragme, etc..., ceci chez le lapin, animal généralement utilisé.

1. — *Lésions rénales.*

Ce sont les plus fréquentes, les plus intenses. Leur répartition à l'intérieur de l'organe est d'ailleurs inégale : elles sont beaucoup plus nombreuses dans la substance corticale que dans la médullaire où elles ne s'observent qu'exceptionnellement. Le rein présente une augmentation globale de volume et son poids peut être doublé.

Les granulations arrondies, de couleur blanc grisâtre ou jaunâtre, tranchent sur la petite auréole congestive qui les entoure. Leur volume varie des dimensions d'une tête d'épingle à celles d'un grain de mil, mais il peut atteindre celui d'un petit pois. Au microscope on peut saisir les différentes phases de la formation d'un nodule. Le muguet, quelle que soit la forme inoculée, se trouve bientôt dans l'organisme presque uniquement sous la forme mycélienne. Ce qui est sans doute le fait des conditions dysgénésiques qu'il rencontre. Les filaments mycéliens, donc, arrivés par voie artérielle, commencent par envahir le glomérule dans lequel les rapports normaux des éléments sont détruits, ils prolifèrent en tous sens, paraissent pouvoir traverser les capillaires glomérulaires et, de là, pénétrer dans les tubes urinifères, puisque l'on retrouve le muguet dans l'urine.

Intimement mêlés au champignon, on trouve des débris de tissu rénal, quelques cellules parenchymateuses gonflées en dégénérescence trouble avec perte des noyaux. Les cellules épithélioïdes, les macrophages n'y sont pas signalés. Enfin une zone périphérique congestive.

Arrivé à un certain stade de son développement, le centre du tubercule est habituellement ramolli ¹. Il n'est point fait mention des tubercules scléreux. Ce qui tient sans doute à ce qu'en général la mort de l'animal est trop rapide, il n'a pas été, en effet, à notre connaissance, réalisé d'infection chronique chez l'animal.

Cette description du tubercule rénal, bien qu'incomplète, nous permet cependant de retrouver les trois zones fondamentales du tubercule aspergillaire: centre mycélien, zone moyenne d'infiltration leucocytaire, zone périphérique congestive.

2. — *Lésions des autres viscères.*

La plupart des autres viscères peuvent présenter des lésions nodulaires semblables ; le *foie*, la *rate*, le *cœur*, l'*intestin*, le *diaphragme* présentent des granulations plus ou moins volumineuses.

Le *poumon*, par contre, n'aurait jamais présenté, d'après les constatations d'Ostrowsky, la moindre lésion nodulaire. Après l'injection I. V. c'est le premier organe traversé, les spores injectées n'ont pas encore eu le temps de donner naissance à des filaments mycéliens et les désordres qu'elles produisent sont surtout d'ordre mécanique, elles forment des embolies capillaires et les poumons sont d'une façon constante le siège d'un piqueté hémorragique. Le

1. Ce ramollissement est dû certainement à l'action associée de deux facteurs : toxines pyogènes plus troubles trophiques.

centre des foyers est constitué par un parenchyme pulmonaire dilacéré qui renferme de nombreuses hématies, la périphérie est bordée de leucocytes, mode banal de réaction de l'organisme. La présence du champignon est très difficile à déceler dans ces lésions par le simple examen microscopique, bien que la culture soit en général positive. Ces lésions pulmonaires n'ont donc point de spécificité. Mais on n'est pas autorisé à conclure de par leur seul examen que le champignon du muguet n'est pas pathogène et que tous les désordres qu'il détermine sont d'origine mécanique, comme l'ont voulu certains auteurs : l'augmentation de la virulence par la culture en certains milieux avant l'inoculation, la plus grande sensibilité des sujets soumis à une nourriture spéciale prouvent le rôle joué par la végétation du parasite et montrent que son action est bien analogue à celle de l'*Aspergillus*. Les phénomènes mécaniques ne sont pas seuls en cause dans la pathogénie des lésions de la *Saccharomycose* expérimentale.

3. — *Actinomycoses expérimentales.*

Bien que l'actinomycète réalise souvent chez l'homme une affection d'une grande gravité, capable à elle seule d'entraîner la mort, les auteurs ont eu beaucoup de peine à communiquer l'affection à l'animal. Les tentatives d'inoculation couronnées de succès sont peu nombreuses, et il semble que dans ces cas, se félicitant de leur habileté, les auteurs aient cru devoir borner là leurs efforts : Observations incomplètes, point de compte-rendus histologiques, c'est

à peu près tout ce que nous offre la littérature médicale sur ce sujet. Aussi serons-nous brefs. Les inoculations furent pratiquées par les voies les plus diverses et il ne semble pas que l'I. V., même entre les mains d'expérimentateurs comme Déléarde, ait donné des résultats positifs. La voie intrapéritonéale paraît la plus sensible, soit qu'il s'agisse d'inoculation de produits pathologiques, soit qu'il s'agisse de cultures pures. En général il semble qu'il faille trouver un moyen adjuvant quelconque empêchant ou détournant pour quelque temps l'activité phagocytaire. Sinon le champignon à peine introduit dans l'organisme est détruit. Nous pouvons noter en passant l'action parfois favorisante des infections microbiennes associées ; les microbes détournent sur eux l'activité phagocytaire, l'actinomycès peut pousser — ceci *in vivo*. *In vitro* il n'en va plus ainsi et les mêmes microbes auraient vite fait de détruire les cultures du champignon. Le paradoxe n'est qu'apparent.

Parmi les auteurs dont les tentatives furent heureuses, nous pouvons citer : Johné, Israël, Ponfick, Mosselmann et Liénaux, Dor et Bérard, Doyen, Déléarde. Tous obtinrent des infections généralisées, mais aucun ne nous donne de descriptions des lésions. Celles-ci, nous disent-ils, sont nodulaires, tumorales et en tous points comparables aux lésions humaines. Le cobaye se montre particulièrement réfractaire et les lésions, lorsqu'on les obtient, apparaissent surtout chez le bœuf ou chez le lapin.

Pour nous faire une idée de ces lésions nous avons

consulté le livre si documenté de MM. Poncet et Bérard ¹.

Nous avons retrouvé le schéma déjà fixé à propos de l'aspergillus et du muguet : Les formes d'infiltration dans lesquelles le champignon, doué d'une virulence spéciale, ne donne pas à l'organisme le temps de réagir et les formes nodulaires tumorales dans lesquelles la réaction est telle qu'en général le parasite voit son développement limité de façon sérieuse. Le nodule au début présente les trois zones caractéristiques; la phagocytose y est intense et l'afflux leucocytaire forme bientôt une véritable coque autour du parasite ; néanmoins le centre se ramollit presque toujours; le parasite envahissant les leucocytes qui l'entourent par ses formes filamenteuses, le ramollissement progresse de proche en proche et constitue des clapiers dans les parois desquels on retrouve des formes de résistance ².

Tous les organes peuvent être atteints : chez l'animal comme chez l'homme la lésion progresse de la profondeur vers la surface, tendant à réaliser une élimination spontanée du parasite.

Voilà les points qui nous ont paru intéressants. Le livre de MM. Poncet et Bérard est déjà ancien, mais depuis cette époque il n'est rien paru de nouveau — à notre connaissance — sur la question.

1. Nous prions le lecteur de bien vouloir s'y reporter pour tous détails complémentaires.

2. Ces formes constituent les grains jaunes caractéristiques dont l'aspect rappelle celui de l'iodoforme finement pulvérisé.

4. — *Sporotrichoses expérimentales.*

Si l'actinomycose ne nous offrait que des mémoires histologiques expérimentaux incomplets, la sporotrichose au contraire a été l'objet d'études très approfondies et l'on peut dire qu'à l'heure actuelle toutes ses propriétés anatomiques et expérimentales — ou à peu près — sont connues depuis les beaux travaux de De Beurmann, Gougerot, Vaucher, Ramond, Widal, Abrami, Joltrain, Peltier, etc...

Nous avons un matériel d'études très complet au milieu duquel nous n'aurons que la peine de choisir et de résumer les faits les plus intéressants.

De Beurmann et Gougerot, malgré la faible virulence habituelle des sporotricha, sont arrivés en multipliant leurs expériences, en utilisant des animaux variés et jeunes, en ayant recours à divers artifices (beurre, etc...), à reproduire toutes les modalités de la maladie humaine. Ils ont même obtenu des formes nouvelles permettant de prévoir des aspects non encore observés chez l'homme. L'animal le plus sensible est le rat, celui-ci peut présenter des généralisations par différentes voies. De Beurmann et Gougerot ont fait des études très complètes sur l'histologie de ses lésions expérimentales¹.

Ils nous apprennent que les réactions des tissus en présence des sporotricha sont multiples parce que chez l'animal, outre les lésions chroniques, analogues aux lésions humaines, on obtient encore des lésions

1. Ils ont d'ailleurs montré que quel que soit l'animal les lésions étaient identiques.

aiguës et subaiguës, et surtout parce que la faible virulence des germes permet la réaction des éléments parenchymateux et laisse surprendre toutes les formes de transition entre l'inflammation débutante et les reliquats inflammatoires : nécrose et sclérose.

Les lésions véritablement dues à l'action pathogène du sporotrichum doivent être distinguées des lésions mécaniques qu'il peut engendrer dans les inoculations I. V. massives ; le germe, en raison de sa faible virulence, peut se comporter chez les animaux peu réceptifs tout comme des corps étrangers irritants, grains de poivre, poudre de lycopode, etc... Les lésions obtenues alors, si elles ne sont pas d'emblée trop étendues, peuvent régresser, ainsi au niveau du poumon l'injection I. V. de sporotrichum peut déterminer sur place des nodosités d'infection embolique sans que l'infection se généralise. Si les nodosités sont assez nombreuses et assez grosses pour restreindre le champ de l'hématose, l'animal meurt d'intoxication et d'épuisement. S'il résiste pendant les premières semaines tout finit par se résorber. L'étendue des lésions dépend avant tout de la dose injectée, ce qui prouve bien la non multiplication du germe à l'intérieur de l'hôte. Les lésions mécaniques éliminées, l'animal peut présenter deux ordres de lésions présentant elles-mêmes toute une gamme d'intensité.

Des lésions diffuses ou des lésions folliculaires. Ces variétés étant isolées ou plus souvent réunies avec de nombreuses transitions chez le même animal. Tous les organes ont été touchés et peuvent présenter ces réactions.

1° Les réactions non folliculaires de la sporotrichose ou lésions sans mélange de formations tuberculoïdes sont presque toujours mixtes, à la fois interstitielles et parenchymateuses. L'une des deux réactions peut prédominer, sembler exclusive. La néphrite, la myocardite peuvent paraître uniquement parenchymateuses. Plus souvent l'inflammation semble uniquement interstitielle, mais en général ce n'est qu'une apparence, on ne voit plus que la réaction conjonctive parce que le parenchyme est détruit. La preuve en est fournie par l'examen des bords où l'on retrouve l'inflammation des éléments nobles.

La multiplicité des réactions interstitielles et parenchymateuses, l'association presque constante de l'inflammation interstitielle et de l'inflammation parenchymateuse sont deux bons caractères de l'inflammation sporotrichosique non folliculaire.

2° Les réactions folliculaires revêtent différentes modalités dont certaines sont inconnues chez l'homme.

I. — Le sporotrichome ordonné en trois zones : microabcès central, zone épithélioïde et gigantocellulaire moyenne, zone lympho-conjonctive basophile externe; ces lésions ont des limites diffuses ou sont au contraire enkystées de sclérose.

II. — Les sporotrichomes diffus ou ordonnés dans lesquels les trois réactions précédentes se mélangent irrégulièrement.

III. — Les follicules et les cellules géantes isolées.

Les sporotrichomes caséeux et scléreux ne s'observent que chez l'animal.

Le premier présente une disparition à peu près complète de la zone moyenne, la zone externe est réduite à une bande scléreuse et le centre est ramolli sous l'influence de la quantité souvent colossale des parasites agminés en tas énormes.

Le deuxième, tout à fait semblable aux tubercules scléreux, est un placard de sclérose inflammatoire résultant de la transformation rapide fibroconjonctive de l'infiltrat sporotrichosique.

Ainsi le sporotrichum, qui chez l'homme détermine à peu près uniquement la gomme à trois zones, crée chez l'animal non seulement ce nodule mais encore la plupart des réactions inflammatoires connues.

5. — *Blastomycoses expérimentales.*

L'étude des blastomycètes fut très à la mode il y a une trentaine d'années. Considérés par certains auteurs comme les agents du cancer, on conçoit aisément qu'ils aient suscité un grand nombre de travaux. Aujourd'hui, bien que déçus de leur importance première (Curtis déclare : « Je puis affirmer que jamais, dans un cancer clos, non ulcéré, je n'ai pu déceler un seul blastomycète », et Sternberg, puis Harter et enfin tous les auteurs se rangent à ses côtés), ils n'en restent pas moins les agents d'une redoutable maladie de l'homme : la Blastomycose, fréquente surtout en Amérique mais non ignorée en France. Le Docteur Harter a consacré à cette maladie une thèse fort intéressante, à la fois clinique et expérimentale. Nous nous inspirerons de ce travail pour décrire les lésions expérimentales. Harter, multipliant

les inoculations (onze cobayes, sept lapins, deux chats, cinq souris, dix rats) par diverses voies, obtient des formes septicémiques et des formes localisées.

Le cobaye, peu sensible, ne présentait en général que des lésions localisées dont il finissait par guérir : deux des animaux (sur onze) firent pourtant, à la suite de l'injection sous-cutanée de 2 cm³ d'une dilution de culture en sérum physiologique, d'abord un abcès local puis une maladie généralisée dont ils moururent au bout de 6 semaines à 2 mois. L'amaigrissement était considérable. Les lésions viscérales consistaient en granulations miliaires du foie, de la rate et des reins chez l'un d'eux; en granulations des poumons, de la plèvre, du péritoine, du foie, des reins et hypertrophie de la rate chez l'autre. Enfin, un cobaye mourut en 3 jours à la suite d'une injection I. V. : Il ne présentait aucune lésion macroscopique à l'autopsie.

Les lapins, plus sensibles, présentèrent trois fois sur sept une infection généralisée avec tubercules miliaires et lésions congestives des divers organes : deux de ces lapins inoculés par scarification cutanée n'avaient présenté aucune lésion locale, fait intéressant prouvant que le blastomycète peut se disséminer dans l'organisme sans donner de lésions cutanées.

Le chat présente aussi une infection généralisée avec nodules miliaires.

La souris et le rat sont les animaux les plus sensibles aux blastomycètes. Les rats présentaient des lésions miliaires des divers organes et dans un cas un véritable mal de Pott.

Les souris mouraient toujours rapidement (8 à 10 jours) de septicémie, elles présentaient une diarrhée intense les derniers jours et leurs selles renfermaient une quantité de levures. A l'autopsie on ne pouvait déceler qu'une congestion intense des différents organes, donnant toujours des rétrocultures positives.

Au point de vue histologique, quel que soit l'organe considéré, les nodules blastomycétiques ont toujours une constitution à peu près identique. Ce sont des granulations très petites dans la plupart des organes, sauf au niveau du rein où ils peuvent atteindre le volume d'une tête d'épingle, elles renferment dans leur partie centrale des blastomycètes libres ou situés à l'intérieur des leucocytes mono ou polynucléaires. Tout autour l'infiltration leucocytaire est considérable. Les cellules géantes existent mais sont inconstantes. Généralement le centre est ramolli. Certains nodules, épiploon, péritoine surtout, peuvent être en voie de transformation scléreuse.

Ce bref résumé des lésions nous montre que les blastomycètes, tout comme les sporotricha, peuvent déterminer dans les tissus qu'ils envahissent une foule de réactions plus ou moins spécifiques. On a, d'une part, des lésions congestives banales, d'autre part, des lésions nodulaires qui, à leur phase initiale, n'ont pas davantage de spécificité : « Congestion, hyperdiapédèse, afflux leucocytaire abondant, phagocytose intense », dit Harter ; ce sont les processus observés dans un nodule inflammatoire banal.

c) *Intérêt de ces lésions.*

Au début de ce chapitre nous avons indiqué les conditions qu'un champignon devait réaliser pour être déclaré pathogène. Le rapide aperçu que nous venons de prendre des lésions obtenues par l'expérimentation nous montre l'importance des travaux réalisés dans ce domaine mycologique. Mais si les auteurs ont cherché à communiquer à l'animal une maladie analogue à la maladie humaine, ce n'était pas dans le but unique de s'assurer de la virulence ou de la non virulence d'une espèce.

En provoquant des lésions ils avaient d'autres intentions.

L'expérimentation peut en effet constituer une aide précieuse à la clinique, elle éclaire la pathogénie de l'infection mycosique. Au point de vue spécial qui nous intéresse elle a maintes fois permis d'aller plus loin que la clinique : grâce à elle nous pouvons imaginer par exemple ce qui se passe chez les malades atteints d'aspergillose primitive : aucun d'eux n'ayant succombé nous en serions réduits aux hypothèses sur la nature des processus anatomiques.

La grande analogie que la lésion expérimentale présente parfois avec la lésion humaine est un fait digne du plus grand intérêt : de Beurmann affirme que dans la sporotrichose la lésion animale est identique à la lésion humaine; il en est sans doute de même dans la plupart des mycoses lorsqu'on a soin de s'adresser à un animal suffisamment réceptif et qu'on pratique l'inoculation avec toute la rigueur

nécessaire¹. On conçoit alors que la comparaison de pièces anatomiques douteuses avec des pièces obtenues expérimentalement à partir d'espèces mycologiques bien déterminées permet un diagnostic étiologique ferme.

Enfin nous ne citerons que pour mémoire la méthode diagnostic qui consiste à provoquer telle ou telle lésion chez l'animal, l'orchite sporotrichosique du rat par exemple. L'étude fine de la production pathologique ne compte plus, ce qui importe c'est la présence ou l'absence de réaction, et cela ne rentre plus dans notre sujet.

D. — RÉSUMÉ.

Au moment de terminer ce chapitre anatomique, nous essaierons de résumer brièvement les caractères des différentes lésions viscérales expérimentales que nous avons étudiées à propos des aspergilloses, muguet, actinomycoses, etc... Si nous voulons nous reporter aux divers paragraphes qui traitent en détail de ces lésions, nous voyons que, quel que soit le champignon, nous avons deux ordres de lésions bien distinctes :

1° Lorsque l'animal est très réceptif ou la dose un peu forte, les formes d'infiltration diffuse, septi-

1. A ce propos, nous nous permettrons d'attirer l'attention sur un des plus grands écueils de l'expérimentation : les procédés brutaux d'inoculation peuvent amener la mort d'un animal non réceptif. Les phénomènes mécaniques étant alors seuls responsables, c'est très souvent le cas pour le muguet.

cémique prédominant. Les hémorragies intratissulaires sont abondantes dans la plupart des viscères.

2° Si l'animal est moins réceptif ou la dose moindre, des lésions nodulaires ont le temps d'apparaître. Ces lésions nodulaires présentent d'ailleurs une assez grande variété dans leur volume, dans leur mode évolutif, suivant le champignon, et même, pour une espèce mycologique donnée, suivant l'animal, l'organe, etc...

Schématiquement ces nodules¹ présentent trois zones :

— Une zone centrale renfermant le champignon sous une forme plus ou moins visible, entouré ou en partie phagocyté par de nombreux polynucléaires.

— Une zone moyenne formée de cellules épithélioïdes, de macrophages et de façon inconstante par quelques cellules géantes, le tout réparti dans un stroma tissulaire plus ou moins altéré.

— Une zone externe où prédominent les phénomènes vasculaires, hémorragies et si le processus dure, sclérose, qui, du fait de résorptions sanguines abondantes, est toujours plus ou moins pigmentaire.

Nous n'avons donc là que des lésions dont la spécificité est contestable. Les lésions inflammatoires sont banales, les nodules ont plus de valeur mais n'ont cependant pas une spécificité absolue.

1. Le plus caractéristique de ces nodules, est le nodule sporotrichosique type nodule de Gougerot.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Nous n'avons plus besoin de revenir ici sur les raisons qui ont motivé nos expériences, ni sur le but que nous nous proposons en cherchant à communiquer à l'animal des lésions mycosiques par des procédés ne permettant aucun doute sur la nature des altérations obtenues. Nous nous bornerons à indiquer sommairement la technique que nous avons employée, les résultats obtenus et nous terminerons ce chapitre par un compte rendu détaillé de nos protocoles expérimentaux.

1° TECHNIQUE.

Nos expériences ont porté sur le Muguet et sur divers *Aspergillus*. Dans tous les cas, nous sommes partis de cultures pures, gracieusement offertes par M. le Professeur Nanta pour l'*Aspergillus Nantae*, ou obtenues à partir des lésions humaines (pour le muguet : cas Ramet; pour l'*Aspergillus Fabri* : rate de Favre).

Nous opérons avec des cultures d'âge variable,

mais toujours développées dans les mêmes conditions : milieu, température, lumière, oxygénation, etc...

Pour les *Aspergillus* nous avons injecté la forme sporulée¹ ; pour le muguet, la forme levure. Nous utilisons comme véhicule le sérum physiologique pour le muguet, le sérum glucosé à 30 % pour l'A. Nantae ; une agitation de quelques minutes nous permettait d'avoir une émulsion homogène. Nous faisons nos numérations de spores ou de levures comme une numération globulaire, en utilisant l'appareil de Hayem-Nachet.

Nos doses variaient suivant l'animal, la voie utilisée ; nous les indiquerons à propos de chaque cas particulier. D'une façon générale nous pouvons dire cependant que dans l'intraveineuse et l'intrapéritonéale nous avons utilisé des doses faibles, dans les sous-cutanées des doses fortes. Nous avons expérimenté sur le cobaye et sur le lapin, animaux commodes et qui s'étaient montrés suffisamment réceptifs dans les expériences de nos prédécesseurs.

Comme voies, nous ne nous sommes adressé qu'à l'intraveineuse (chez le lapin seulement), à l'intrapéritonéale et à la sous-cutanée. N'ayant pas en vue de localiser l'affection sur tel ou tel organe, nous n'avons utilisé aucun moyen adjuvant.

Après l'injection nos animaux se sont comportés différemment, presque tous maigrissent au moins passagèrement, certains moururent rapidement, d'autres

1. Obtenue à partir de cultures assez anciennes ne présentant guère que des spores et par lavages.

présentèrent des signes de localisation dont le plus constant fut la diarrhée ; nous reviendrons sur ces particularités. Nous avons attendu la mort naturelle de quelques-uns d'entre eux, nous avons sacrifié les autres au gaz d'éclairage. Dans tous les cas une autopsie complète a été pratiquée, des prélèvements faits pour rétrocultures et examen histologique.

Nous insisterons sur la technique spéciale utilisée dans la confection de nos coupes puisqu'en cette matière la question de l'artefact peut toujours être agitée. Nous avons fait pour chaque organe des colorations ordinaires : hémateïne-éosine et des colorations spéciales : Gram.

Voici les divers temps.

a) *Inclusion*

— Fragment d'organe dans liquide de Bouin jusqu'à coloration jaunâtre.

— Passage dans l'alcool : 3 bains de 12 heures.

— Passage dans le xylol : 3 bains de 12 heures.

— Inclusion dans la paraffine (une matinée à l'étuve, puis coulée au moule).

b) *Coupe*

— Coupe au microtome au 1/200^e et au 1/400^e de millimètre.

— Etalement dans l'eau gélosée, avec une aiguille, puis sur la platine chauffante.

— Séchage, puis séjour d'au moins 20 minutes dans l'étuve au formol.

c) *Coloration*

— Cinq minutes de séjour dans un bain de xylol.

— Deux à trois minutes dans un bain de collodion.

- Quelques secondes dans l'alcool à 80°.
- Une à deux minutes dans l'alcool-formol.
- Lavage à l'eau courante¹.
- Bain d'eau bicarbonatée jusqu'à blanchiment des lames.

— E. C.

A partir de ce point, notre technique variait suivant que nous voulions obtenir une hématéïneéosine ou un Gram. Nous continuions :

Hématéïne-éosine

- Bain d'hématéïne cinq à dix minutes (suivant âge du bain) suivi de e. c.
- Passage dans l'alcool chlorhydrique jusqu'à coloration rougeâtre, puis e. c.
- Bain d'eau bicarbonatée jusqu'à bleuissement des lames, puis e. c.
- Bain d'éosine de cinq à dix minutes, puis e. c.
- Bain de safran une à deux minutes, puis e. c.

Gram

- Quelques gouttes de violet de gentiane sur les lames et chauffage sur la platine jusqu'à émission des premières vapeurs, lavage e. c.
- Solution de lugol deux à trois minutes, puis e. c.
- Décoloration à l'alcool acétone jusqu'à ce qu'il ne s'écoule plus aucun filet coloré des bords de la coupe, puis e. c.
- Coloration du fond dans un bain d'éosine faible, puis e. c.

d) Montage

Dans les deux cas, au sortir du bain d'eau pure, nous procédions de la même façon :

- Déshydratation à l'alcool absolu.
- Passage dans le xylol.
- Collage au baume de Canada.

Ces conditions expérimentales précisées, nous allons passer à l'étude des lésions obtenues.

¹. A l'avenir nous emploierons l'abréviation e. c.

2° LES LÉSIONS ANATOMIQUES CONSTATÉES.

A) *Aspect général des lésions.*

Il nous a été permis au cours des divers protocoles de réaliser les aspects très variés que peuvent revêtir les dégâts anatomiques au cours des mycoses expérimentales.

Il s'agit en réalité de types extrêmement polymorphes entre lesquels il semble à première vue difficile d'établir un lien de parenté.

En effet, suivant les cas, il a été observé des lésions banales hémorragiques simples, des foyers suppura-tifs très comparables aux abcès engendrés par des causes banales (microbes, irritations, toxiques, etc.).

Dans un autre ordre de faits, les injections myco-siques ont pu produire des figures très différentes mais n'affectant pas non plus une signification patho-gnomonique ; il s'agit alors d'aspects pseudo-tuber-culeux et il serait sur coupes extrêmement difficile de reconnaître la signature étiologique et de les diffé-rencier du moins par les procédés ordinaires des nodules de tuberculose expérimentale : on y retrouve en effet les trois zones caractéristiques : cellules gé-antes, cellules épithélioïdes, cellules lymphoïdes avec réaction scléreuse que l'on rencontre habituellement au niveau du follicule tuberculeux.

De Beurmann et Gougerot donnent cependant comme un signe distinctif possible la grosse réaction hyperhémique périfolliculaire qui arguerait en faveur d'une étiologie mycosique. Il nous semble que l'on puisse tenir compte également de certaines particula-

rités des formations nodulaires : Des coupes recueillies dans notre matériel expérimental, il ressort que les plages caséuses sont rarement étendues, les follicules de volume réduit sont centrés autour d'un unique plasmode. Sont-ils plus étendus ? Leur contenu n'affecte pas l'allure d'une plage caséuse uniforme, mais comporte un centre puriforme à poylonucléaires bordé d'une zone caséogène, en sorte qu'il s'agit d'une formation spéciale intermédiaire entre l'abcès banal et le tubercule caséux. Ces lésions ont été particulièrement fréquentes au niveau du poumon par le mode d'injections intraveineuses dans le cas de l'A. Nantae. Il est à remarquer d'ailleurs qu'elles sont en beaucoup de points très comparables aux lésions obtenues par Charrin à l'aide de lycopodes introduits par voie intraveineuse chez l'animal.

Il est un aspect histologique que l'on retrouve décrit à chaque pas au cours des protocoles expérimentaux des divers auteurs voire même dans les descriptions anatomocliniques : c'est le nodule de Gougerot. Cette entité histologique revêt certainement une allure très particulière qui, tant par sa fréquence que par ses caractères assez spéciaux, doit évoquer au moins l'idée de lésion mycosique. Il est inutile de revenir ici sur sa constitution bien décrite dans le beau livre de la Sporotrichose qui semble constituer la pierre angulaire de l'édifice anatomo-pathologique des mycoses.

Le nodule attire immédiatement l'attention par la coexistence dans un foyer suppuré d'une large zone macrophagique pavée de grands éléments à protoplasme mousseux et vacuolaire dans lequel il est permis de

reconnaître des enclaves qui semblent d'ailleurs de types variés. La capsule fibreuse qui l'entoure renferme également de grands plasmodes multinucléés, cellules géantes à type spécial très différentes de l'élément rencontré dans les lésions tuberculeuses. Les noyaux moins nombreux, moins dégénérés, de plus gros volume, à chromatine visible offrent une individualité particulière qui les ferait ressembler davantage aux myéloplaxes qu'aux plasmodes tuberculeux. On rencontre également dans la coque des nodules de nombreux plasmocytes et des formations vasculaires très développées ainsi que d'assez nombreux macrophages pourvus d'inclusions et enchâtonnés à l'intérieur du tissu fibreux.

Existe-t-il des types de lésions superposables à la virulence du germe ou au mode d'introduction ?

De nos divers protocoles, il résulte que les foyers à polynucléaires à type de suppuration aiguë ont été plus fréquents à la suite des injections de saccharomyces albicans. Ce dernier champignon a d'ailleurs présenté des aspects végétants filamenteux, facilement colorés par le Gram. L'âge des cultures semble également intervenir dans l'intensité des processus de réaction.

Le mode de transport lymphatique (voies sous-cutanée et intrapéritonéale) nous a permis de réaliser chez le cobaye des foyers à distance localisés en particulier dans la couche sous-péritonéale du revêtement viscéral : il a été ainsi obtenu des nodules sous-séreux hépatiques-paragastriques, para-intestinaux. Dans tous

ces cas paraissant relever d'une extension lymphatique dans la zone mésentérique ou périsvécérale, la formation histologique la plus fréquemment rencontrée à été sans conteste le nodule à trois zones du type Gougerot.

Les lésions pseudo-tuberculeuses ont été produites en particulier par l'A. Nantae qui n'a pas végété activement et semble s'être arrêté dans les petits vaisseaux pulmonaires en conditionnant l'apparition de véritables granulations pseudo-tuberculeuses.

Il semble donc résulter de ces faits différents que la virulence du germe et peut-être le mode d'inoculation soient capables, jusqu'à un certain point, de conditionner la formule histologique : le polynucléaire sera le témoin d'une invasion rapide et virulente et d'une activité particulière du germe.

La défense macrophagique sous ses formes variées (cellules marginales du nodule de Gougerot, plasmodes tuberculeux) est de mise au contraire dans les formes plus torpides et dans les inoculations moins directes.

Il nous a été permis de vérifier avec la plupart des auteurs la disparition rapide des spores inoculées ; les formes mycéliennes semblent d'une conservation plus prolongée. Le délai de dix jours après l'introduction nous a paru un maximum au delà duquel les éléments sporulés ne persistent qu'à l'état de vestiges extrêmement rares.

Tels sont en règle générale les caractères des lésions observées. Nous nous sommes attachés à en préciser l'aspect anatomique et nous avons eu surtout en vue les

modifications histologiques apportées par la présence du parasite.

B) *De quelques aspects particuliers rencontrés au niveau des coupes histologiques expérimentales.*

Il sera envisagé par la suite un certain nombre de points qui nous ont paru mériter une description particulière en raison du peu ou de l'absence de développement que leur accordent les différents auteurs dans la description des phénomènes.

Ces faits plaident en faveur de l'importance des lésions vasculaires et sont un argument de plus à ajouter à la discrémiation du facteur mécanique qui intervient dans les processus mycosiques.

1° *Les Panvascularites*

Il nous a été donné de rencontrer en particulier dans les septicémies à saccharomyces albicans des lésions vasculaires pulmonaires extrêmement importantes. La voie d'inoculation des levures avait été la veine marginale de l'oreille.

Parmi les cas observés on peut dire que les lésions ont été à peu près strictement localisées aux enveloppes vasculaires, elles frappent en général des artérioles de volume moyen, mais elles s'étendent également aux artérioles terminales.

Elles se présentent sous la forme de foyers nodulaires moulés sur la lumière vasculaire. Les lésions sont de degré variable suivant les cas, elles peuvent aboutir à une oblitération complète de la lumière, en

particulier au niveau des petits vaisseaux, il est alors difficile d'en préciser la topographie ; en d'autres points, elles sont incomplètes, laissent persister une partie de la lumière qui est le plus souvent rejetée de façon excentrique. La réaction des parois est extrêmement marquée en sorte que l'architecture disparaît et que toutes les tuniques (tunique moyenne, endartère) sont envahies par des productions inflammatoires. Ce tissu inflammatoire est constitué par un réticulum lâche en voie d'organisation dans lequel se rencontrent, non seulement un grand nombre de polynucléaires, mais également des lymphocytes, en sorte que l'aspect rappelle celui du granulome ; parfois ce bourgeon intravasculaire fait saillie en battant de cloche à l'intérieur de la lumière. Par endroits, des cellules macrophagiques peuvent affecter le type de plasmodés multinucléés. On trouve, parsemant le granulome, de petits débris extracellulaires métachromatiques paraissant correspondre à des parcelles de désintégration relevant probablement d'embolies mycosiques. D'ailleurs le Gram a montré des embolies plus récentes, probablement contemporaines des dernières injections. Le parenchyme du voisinage a réagi en certains points par des foyers infarctoïdes avec zones hémorragiques. Il a été rencontré dans la trame épaissie des travées pulmonaires une grosse quantité de pigments soit clairs rappelant l'aspect du pigment biliaire, soit plus foncés du type anthracosique. Ces pigments n'ont pas donné par la calcination d'images rouges à l'éclairage latéral.

En somme il ressort de ces faits l'importance des

PLANCHE I

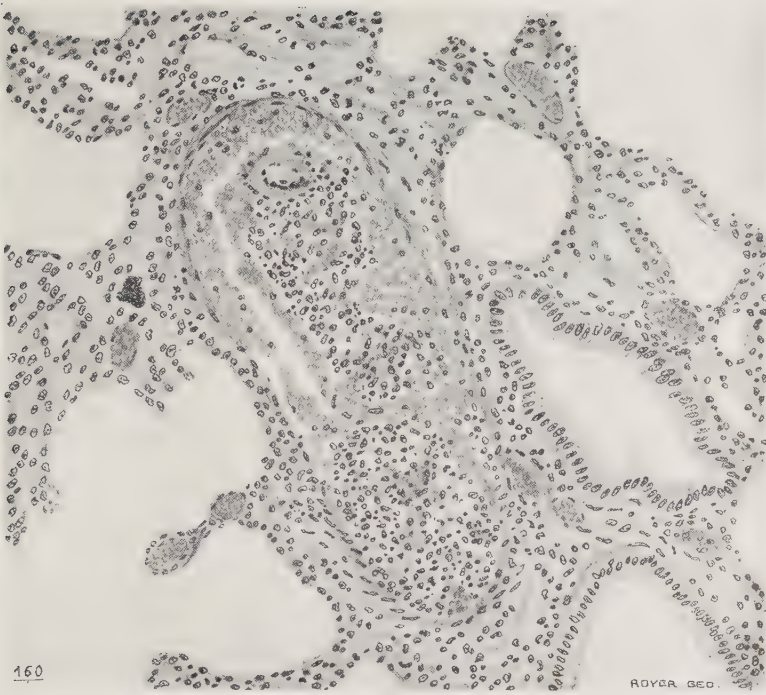


FIG. 1

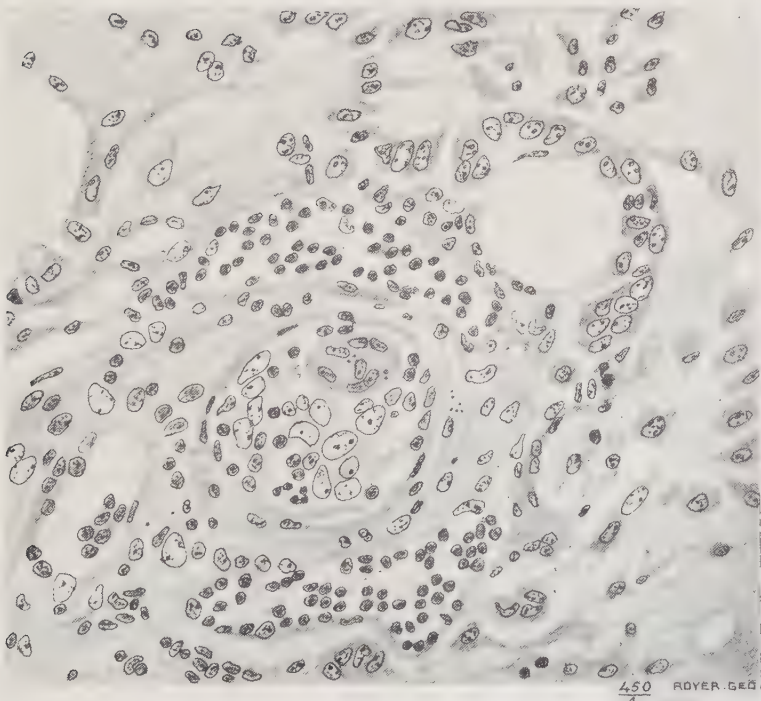


FIG. 2

FIG. 1. — Panvasculite thrombosante, vaisseaux pulmonaires au cours d'une infection expérimentale du lapin à *saccharomyces albicans* (inoculation intraveineuse).

FIG. 2. — Granulations intravasculaires pulmonaires. (*Aspergillus Fabri*, inoculation intraveineuse).

modifications vasculaires avec thrombose à type de granulome affectant l'ensemble des tuniques vasculaires jusqu'à en diminuer fortement ou même à en oblitérer la lumière (Cf. fig. 1).

Il est un autre type d'altérations vasculaires qu'il nous a été permis de rencontrer, en particulier avec les souches peu virulentes d'A. Fabri. Nous voulons parler des réactions plasmodiales thrombosantes décelées au niveau du poumon à la suite d'injections de spores intraveineuses. En ce cas, les lumières vasculaires apparaissent pavées de cellules géantes multinucléées qui s'appuient sur les parois vasculaires et qui semblent véritablement nées aux dépens de l'endothélium du vaisseau. Il existe à leur voisinage quelques cellules épithélioïdes. La tunique musculaire encore reconnaissable sertit ces formations. Elle est environnée sur toute sa circonférence externe de cellules embryonnaires du type lymphoïde ; en somme la disposition précédente reproduit l'amorce d'une granulation nodulaire avec ses trois zones caractéristiques, mais le squelette vasculaire persiste encore, témoin du mécanisme pathogénique qui a présidé à cette organisation (Cf. fig. 2). Il est à remarquer que l'on trouve dans les parois vasculaires de petits dépôts pigmentaires ; d'autre part il existe dans le voisinage des transformations importantes des revêtements alvéolaires qui tendent à prendre le type cubique et à réaliser même de véritables néoformations alvéolaires. Il ressort de ces différents faits la participation intense des vaisseaux aux processus réactionnels, participation varia-

ble d'ailleurs suivant la virulence, suivant l'activité des germes.

Réaction granulomateuse dans certains cas, réaction plasmodiale pseudofolliculaire dans d'autres observations.

2° Les lésions infarctoïdes du rein

Les lésions rénales reconnues à peu près constamment par les différents auteurs au cours des infections expérimentales réalisées par le muguet sont décrites suivant un type assez uniforme affectant l'allure de la pyélonéphrite.

Les lésions se présentent en effet en foyers souvent arrondis paraissant plus nombreux dans la zone corticale que dans la zone médullaire. Ils sont de volume très variable mais intéressent en général plusieurs tubes contournés. Ils consistent essentiellement en des plages riches en polynucléaires qui infiltrent le tissu intertubulaire mais que l'on retrouve également agglomérés en bouchons ou en cylindres à l'intérieur des lumières des tubes contournés. Il est même difficile parfois de reconstituer l'endothélium de ces tubes et de savoir si le thrombus polynucléaire est situé dans un capillaire dilaté ou au contraire à l'intérieur d'un tube contourné.

En certains points, les cellules des tubes semblent s'être réunies et fusionnées au sein de ce milieu inflammatoire. Il apparaît alors des plages à allure plasmodiale dont le protoplasme rappelle par son allure grenue et sa coloration l'aspect du contenu des cellules urinaires. On y retrouve des débris granuleux témoin

des destructions intenses ayant lieu dans le parenchyme. Le semis inflammatoire envahit également les glomérules dans toute leur étendue ou seulement sur une moitié de la circonférence. On note dans les foyers plus anciens une réaction interstitielle à tendance fibroconjonctive. On relève au niveau de la zone médullaire des cylindres à polynucléaires et des détritrus de désintégration mycélienne qui encombrent les tubes de Bellini. Enfin on relève au niveau des vaisseaux une réaction de l'adventice avec infiltrats lymphocytaires en couronne. On trouve même dans certaines zones des vaisseaux atteints d'endovascularite oblitérante.

Très fréquemment, voisinant avec ces lésions à type de pyélonéphrite bien décrites, on remarque des figures très spéciales que ne signalent pas les descriptions des protocoles expérimentaux des divers auteurs. Ces formations sont d'ailleurs visibles même macroscopiquement sur le rein de l'animal (lapin, cobaye). Elles apparaissent sous forme de pyramides blanchâtres à base externe, de dimensions variables, pouvant atteindre à la périphérie une étendue de trois à quatre millimètres. Ces zones affectent une image tout à fait comparable aux infarctus rencontrés en anatomie pathologique chez les cardiaques par exemple.

L'examen histologique révèle en effet une topographie nettement infarctoïde à ces zones lésionnelles. On y trouve d'ailleurs des formations d'aspects très variés suivant les cas :

dans les lésions récentes, le quadrant inflammatoire est riche en polynucléaires, les tubes dans la zone

centrale ont presque complètement disparu ; on retrouve en bordure quelques tubes remplis de polynucléaires et enfin sur la zone marginale, des tubes dilatés, hyperplasiques, tendant à prendre l'aspect cubique et situés dans une zone où les vaisseaux sont fortement congestionnés ;

dans les lésions plus anciennes (Cf. fig. III), l'aspect est différent, la pyramide infarctoïde est presque complètement fibreuse à son centre. Dans les zones marginales se dessinent des cavités tubulées, vides, dont le revêtement offre le type de cellules cubiques basses à noyau central. En certains points, l'épithélium semblant trop développé pour la cavité qui l'entoure apparaît décollé et festonné.

Ces aspects sont très comparables à ceux rencontrés dans les zones marginales des infarctus anciens du rein.

Notre maître, M. le Professeur Favre, a l'habitude d'insister sur ces néoformations tubulaires et les considère comme très souvent liées à des altérations des vaisseaux commandant le territoire. Il semble qu'au cours de l'expérimentation entreprise, il ait été réalisé d'une manière fortuite de véritables thromboses expérimentales ; peut-être est-il nécessaire à la production de ces cavités hyperplasiques que s'associent deux processus jumelés : lésions vasculaires par thrombose mécanique d'une part, irritation inflammatoire par l'agent provoquant la thrombose d'autre part.

En somme, il semble que la physionomie des lésions soit conditionnée par la coexistence des aspects de pyélonéphrite banale et de lésions inflammatoires à

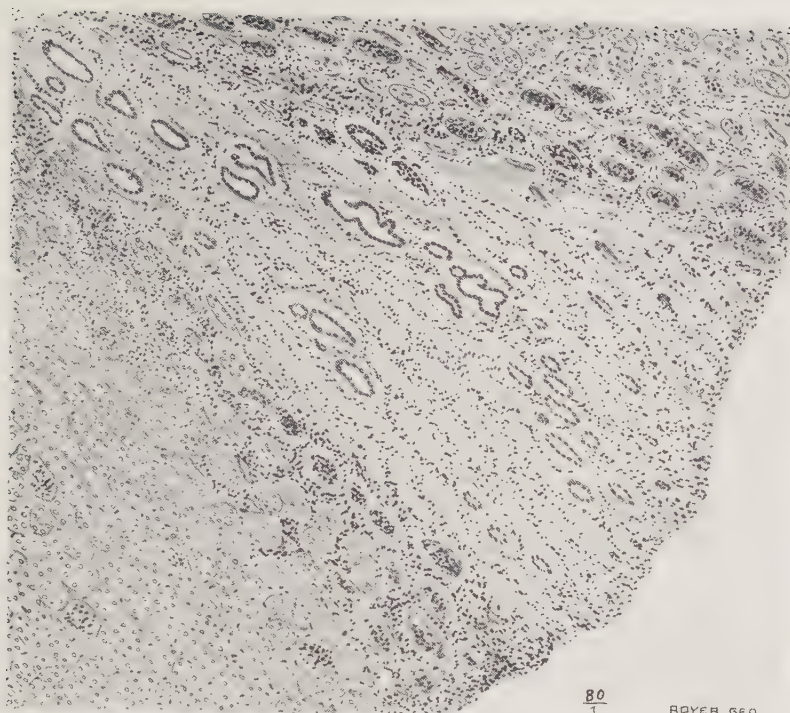


FIG. 3

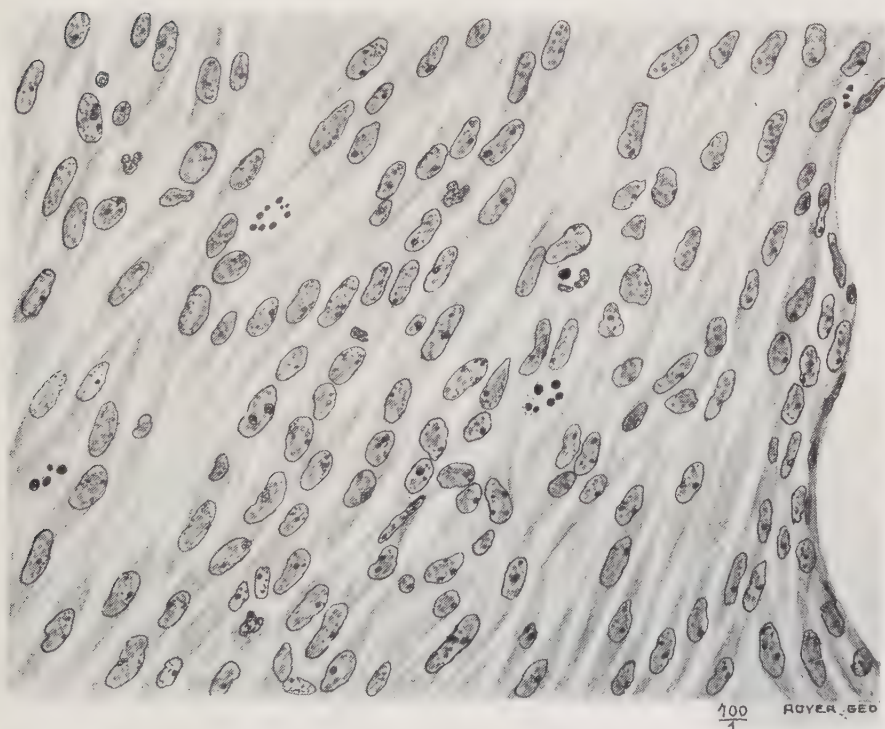


FIG. 4

FIG. 3. — Lésion infarctoïde du rein avec figures de régénération (Septicémie à muguet).
 FIG. 4. — Granulations et inclusions à l'intérieur de la coque fibreuse d'un nodule de Gougerot (inoculation intrapéritonéale de *saccharomyces albicans*).

type spécial d'allure infarctoïde réalisées d'ailleurs chez des animaux inoculés par des voies diverses (intraveineuse, sous-cutanée, intrapéritonéale).

3° *La Réaction macrophagique ; les inclusions cellulaires et les granulations.*

Une constatation nous a paru à peu près constante dans les lésions de types variés avec des germes également différents. A savoir la présence de figures macrophagiques, d'inclusions cellulaires avec granulations à réactions tinctoriales très vives. Cependant il semble que les aspects précédents soient plus nombreux dans les formations nodulaires du type Gougerot.

Il semble que ces figures par leur abondance, par leurs caractères très particuliers soient un élément précieux du diagnostic étiologique.

Les descriptions des différents auteurs signalent la réaction macrophagique sans s'arrêter à ses modalités et sans apporter de précision dans la description de détail. Garin et Massia ont insisté sur l'intérêt histologique des « *granulations fuchsinophiles* » étudiées par les travaux allemands.

Nanta et Oberling ont signalé des éléments cellulaires à inclusions basophiles qu'ils figurent dans leur article des *Archives des maladies du cœur*. Il s'agit de granulations assez fines et nombreuses remplissant de grands éléments cellulaires.

Au cours de l'examen des lésions variées obtenues dans nos protocoles expérimentaux, il nous a été per-

mis de rencontrer des formations granuleuses variables suivant le cas.

Dans les foyers à polynucléaires à type de réaction inflammatoire aiguë et en particulier au niveau du rein et dans ce même organe dans les cylindres intratubulaires il a été noté de petites sphères de volume variable parfois assez fines et presque pulvérulentes, souvent extracellulaires à réaction métachromatique se colorant en violet rouge par l'hématéine, prenant le Gram de façon assez intense quand elles ont un certain volume, prenant au contraire une teinte métachromatique pouprée quand elles sont de volume plus réduit.

Ces granulations voisinant parfois avec des spores nettement reconnaissables nous semblent provenir d'une désintégration de ces derniers éléments.

Plus intéressantes à étudier sont les granulations et les inclusions rencontrées dans les foyers inflammatoires à grands éléments macrophagiques. Nous prendrons pour type de descriptions celles retrouvées dans le nodule de Gougerot.

Il faut les considérer au niveau des trois zones, zone centrale à polynucléaires, zone épithélioïde macrophagique et zone de la capsule fibreuse. Au centre, leur étude est difficile car elles se confondent avec les noyaux picnotiques des polynucléaires désintégrés.

Les granulations se détachent beaucoup plus nettement dans la zone épithélioïde ; on les rencontre à ce niveau surtout incluses dans les macrophages, elles se présentent sous la forme de sphères arrondies comme tracées au compas, elles sont de diamètre variable mais

n'atteignent jamais la dimension d'un noyau lymphocytaire. Elles sont parfaitement homogènes, prenant uniformément le colorant, elles s'entourent parfois d'une légère vacuole protoplasmique, elles sont uniques ou très souvent groupées en amas et souvent de volume très inégal, une grosse sphère voisinant avec de petits grains arrondis à l'intérieur des macrophages.

Ces granulations se retrouvent avec des dispositions très comparables dans la zone capsulaire fibreuse, loin du foyer suppuré et des amas de polynucléaires. Les éléments granuleux sont dans cette zone périphérique moins nombreux que dans les autres portions du nodule, mais offrent à ce niveau une physionomie plus spécifique encore car elles se détachent nettement sur le fond du tissu fibro-conjonctif beaucoup mieux qu'elles n'apparaissent au sein des foyers désintégrés des parties centrales du nodule. Les granulations de la coque fibro-inflammatoire se présentent incluses dans de grandes cellules du type macrophagique, parfois sur un fond de grains éosinophiles sur lesquels elles tranchent nettement. Dans d'autres cas, elles sont contenues dans les éléments polynucléaires. Enfin une troisième disposition est possible, celle de files inter-fibroblastiques paraissant isolées de tout protoplasme cellulaire (Cf. fig. IV).

Les diverses granulations décrites précédemment dans les nodules du type Gougerot ont pour caractéristique de prendre intensément les colorants et en particulier l'hématéine-éosine qui leur communique un aspect violet foncé tirant sur le noir. Mais il sem-

ble qu'une partie au moins d'entre elles ait également une affinité assez marquée pour la coloration de Gram et aussi pour les colorants à base de fuchsine, le Ziehl par exemple

Quant à l'origine des granulations, il paraît très difficile d'en préciser la nature. Il semblerait à première vue que l'on se trouve en présence de débris mycosiques et dans le cas particulier de notre expérimentation de figures de réduction et de désintégration d'éléments sporulés. Cependant leur présence dans les nodules déjà déshabités, d'autre part leurs analogies avec des figures identiques retrouvées dans la sporotrichose humaine alors que toute formation sporulée peut être écartée, paraît devoir faire rejeter la précédente hypothèse.

Leur présence en assez grand nombre dans la région centrale des nodules pourrait faire supposer qu'il s'agit de débris nucléaires picnotiques qui du fait de l'intense réaction macrophagique de voisinage prendraient au sein de ces éléments, et à l'encontre de ce qui se passe dans le foyer suppuratif banal, des aspects également spéciaux par un remaniement secondaire et une sorte d'élaboration des débris par les macrophages.

Les mêmes hypothèses ont été soulevées par notre maître, M. le Professeur Favre, au sujet des granulations très analogues que l'on rencontre au cours de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë et à propos desquels il se demande, dans la thèse de Phylactos, si ces éléments ne pourraient pas répondre à des figures parasitaires.

De tous les faits précédemment notés se dégage l'idée de la diversité et de la complexité des lésions anatomiques provoquées au cours des mycoses expérimentales.

Il semble que l'importance des facteurs mécaniques surajoutés aux réactions inflammatoires leur confère sinon une individualité, du moins une physionomie à allure un peu spéciale.

En effet il a été vu chemin faisant le rôle joué par les lésions vasculaires très marquées qui témoignent de thromboses en partie mécaniques et qui se manifestent tant par l'aspect des lésions des tuniques vasculaires que par la disposition infarctoïde des altérations rénales. Le facteur mécanique apparaît encore pour expliquer la macrophagie intense mise en œuvre en présence de corps pathogènes volumineux. Les inclusions et les granulations si spéciales sont probablement en relation avec ces phénomènes macrophagiques sans qu'il soit possible d'en donner actuellement une interprétation satisfaisante.

L'association du pouvoir toxi-infectieux du parasite et de sa nocivité par le fait même de son volume, crée probablement un double processus qui n'est pas sans communiquer aux lésions anatomiques des caractères sinon spécifiques du moins évocateurs.

3° COMPTES RENDUS EXPÉRIMENTAUX

A) *Saccharomyces albicans*

Nous avons utilisé dans nos expériences trois lapins et six cobayes.

Les lapins ont été inoculés tous trois par la voie intraveineuse, avec les mêmes doses de culture, mais d'âge différent.

Des six cobayes, quatre ont été inoculés avec des cultures de même origine et également d'âge différent (trois par voie sous-cutanée, un par intrapéritonéale) ; deux par voie sous-cutanée avec des rétrocultures provenant du matériel prélevé dans l'autopsie d'un des cobayes précédents.

a) LAPINS.

Animal D 52. Poids 2 kilogrammes.

Inoculation le 3 décembre 1928 avec une culture ancienne (73 jours) provenant du cas Ramet : injection dans la veine marginale de l'oreille de 1 cc. 3/4 de sérum physiologique tenant en suspension 73.000.000 de levures. Soit 36.500.000 au kilogramme.

Rien de particulier à signaler.

Le 11 décembre l'animal a maigri. Poids : 1 kgr. 840.

Le 17 janvier il a repris et même engraisé. Poids : 2 kgr. 350. On lui inocule ce jour même 5 cc. de sérum physiologique contenant 672.500.000 levures — soit 286.000.000 au kilogramme — dans les mêmes conditions (veine marginale, culture de même âge).

Mort le 20 janvier : trouvé mort.

Autopsie. — Rein gauche, lésions infarctoïdes blanchâtres, cunéiformes, paraissant anciennes, un peu lardacées, laissant voir une striation longitudinale. La capsule n'adhère pas. Pas d'hémorragie.

Les reins sont un peu plus volumineux que normalement. Chacun d'eux présente 6 ou 7 infarctus.

L'atmosphère périrénale présente un semis de granulations ressemblant à des grains de semoule. Infarctus rouge de la base du poumon, probablement post-mortem.

Rétrocultures positives.

Examen histologique :

Rein, présente des lésions caractéristiques de pyélo-néphrite. On trouve en effet disséminés à la fois dans la zone corticale et dans la zone médullaire de petits îlots à polynucléaires. Il est à remarquer que certaines portions prennent l'aspect assez franchement scléreux et ceci avec une disposition cunéiforme très comparable à des infarctus. Les îlots trouvés à l'intérieur du parenchyme sont dans des situations différentes. Certains îlots constitués par des polynucléaires plus ou moins dégénérés semblent centrés sur des tubes contournés très altérés qui ne persistent qu'à l'état de vestiges.

D'autres agglomérations de polynucléaires cernent comme dans un anneau des tubes paraissant eux-mêmes remplis de spores. Il existe aussi en certains points des traînées interstitielles de polynucléaires ; enfin en d'autres portions, c'est au niveau des glomérules que se rencontrent les semis inflammatoires ; certains éléments remplissent la moitié du glomérule, l'autre moitié restant relativement intacte. Au niveau des îlots cunéiformes scléreux, on retrouve des polynucléaires massés à l'intérieur de lumières qui paraissent être les vestiges des tubes contournés et dont l'épithélium aplati a été refoulé jusqu'à simuler un endothélium capillaire.

En certains points en bordure des zones les plus inflammatoires se rencontrent des travées fibreuses où l'on distingue des tubes dilatés à épithélium cylindrique parfois rubannés et qui prennent l'aspect de pseudo-kystes.

On trouve au niveau du bassin et autour des gros pédicules vasculaires, de même dans la graisse hilaire, des formations inflammatoires, lymphocytes et polynucléaires. Des macrophages à inclusions se rencontrent en assez grand nombre aussi bien dans les zones marginales scléreuses qu'au voisinage immédiat des foyers suppurés.

En somme, lésions de pyélo-néphrite aiguë avec, en certains points, des zones infarctoïdes en voie de sclérose, mais encore richement inflammatoires et avec néoformations kystiques. Il n'a pas été rencontré de dépôts pigmentaires.

Poumon, comporte un certain degré d'inflammation avec splénisation, par endroits petites hémorragies. Il n'a pas été

rencontré de formations nodulaires à l'intérieur du parenchyme.

Myocarde, présente de petits îlots inflammatoires inclus dans les interstices des fibres musculaires ; il s'agit d'îlots discrets à polynucléaires. Les fibres cardiaques au niveau des zones inflammatoires sont aplaties et semblent présenter des signes de dégénérescence hyaline.

Surrénale, présente au niveau de la corticale de petits îlots à polynucléaires infiltrés entre les cordons de la fasciculée. Mais il s'agit d'îlots limités et peu nombreux.

Intestin, le Gram ne permet pas plus que l'hématéine-éosine de déceler de formations inflammatoires au niveau de l'intestin.

Foie, porteur de cirrhose spontanée, sans lésions extrêmement marquées.

Rate, -cervelet, normaux.

Animal D 53. Poids : 2 kilogrammes.

Inoculation le 3 décembre 1928 avec une culture jeune (7 jours) provenant du cas Ramet : injection dans la veine marginale de l'oreille de 5 cc. de sérum physiologique tenant en suspension 73.000.000 de levures — soit 36.500.000 au kilogramme.

Le 5 décembre, l'animal, qui ne mange plus, a l'air très malade. Il a de la diarrhée. Poids : 1 kgr. 650. Sacrifice au gaz d'éclairage.

Autopsie : Granulations blanchâtres à aspect de grains de semoule sur les deux reins et dans la graisse périrénale.

Un organe lombaire bilatéral à petites granulations claires (ganglion probable). Les lymphatiques abdominaux ont un aspect granuleux. Très grosse vessie.

Hémorragie sous-scléroticale de l'œil gauche. Sous cet œil un kyste à contenu séreux de la grosseur d'un œuf de pigeon avec dedans de gros grains de semoule.

Un frottis du contenu du gros intestin montre de gros bâtonnets, contenant des levures.

Rétrocultures positives avec le sang, l'urine, le contenu du grêle, du gros intestin, des kystes.

Cultures très abondantes et poussant rapidement.

Un accident survenu dans la préparation des coupes nous empêche de donner un compte rendu histologique.

Animal D 54. Poids : 2 kgr. 500.

Inoculation le 3 décembre 1928 avec une culture d'âge moyen (47 jours) en plein développement, provenant du cas Ramet : injection dans la veine marginale de 1 cc. 1/3 de sérum physiologique tenant en suspension 91.250.000 levures — soit 36.500.000 au kilogramme.

Rien de particulier à signaler.

Le 19 décembre léger amaigrissement. Poids : 2 kgr. 120.

Le 17 janvier 1929, poids sans modification : 2 kgr. 100.

On lui inocule ce jour même 5 cc. de sérum physiologique contenant 672.500.000 levures — soit 290.000.000 au kilogramme — dans les mêmes conditions (veine marginale, culture du même âge).

Mort le 20 janvier : trouvé mort.

Autopsie le 21 janvier 1929 :

Rein droit d'aspect blanchâtre, augmenté de volume. On note de petites formations cunéiformes disposées en étoiles par rapport aux bassinets allant jusqu'à la capsule, déprimant la surface rénale qui prend un aspect légèrement ficelé. Mais la capsule n'adhère pas. Ces petites zones cunéiformes sont blanchâtres, très étroites, semblent fibreuses et déjà anciennes.

Rate plutôt petite.

Rétrocultures positives.

Examen histologique :

Rein, présente des lésions de pyélo-néphrite avec îlots inflammatoires à polynucléaires. Les lésions sont assez diffuses et portent à la fois sur la corticale et sur la médullaire.

Les îlots de polynucléaires se retrouvent soit à l'intérieur des tubes, soit dans les interstices tubulaires, soit au niveau des glomérules.

On trouve des zones cunéiformes fibreuses à disposition infarctoïde où les formations tubulaires ont disparu ou sont remplacées par des tubes dilatés à épithélium cubique. Le tissu fibreux est riche en cellules inflammatoires de type lym-

phocytaire et plasmocytaire. Les macrophages à inclusions sont nombreux dans les différentes zones des lésions.

Poumon, présente des formations nodulaires inflammatoires moulées sur les vaisseaux en ce sens que la paroi des gros troncs vasculaires et en particulier l'endartère est boursoufflée et le siège d'œdèmes ; elle est, de plus, envahie par des polynucléaires. Au niveau de certains nodules la lumière est rétrécie, étoilée : les nodules présentant cette disposition sont nombreux. Le parenchyme lui-même présente en outre un certain degré d'épaississement interstitiel. Il existe des cellules monstrueuses, indice d'un processus inflammatoire chronique, des macrophages à inclusions ; enfin, on relève une infiltration pigmentaire constituée suivant les régions de pigments de couleur assez claire ou plus foncée rappelant l'anthracose.

Myocarde, présente de très nombreux îlots inflammatoires à polynucléaires. Les îlots parfois juxtavasculaires sont en d'autres points situés dans les interstices musculaires, à leur niveau les fibres musculaires tendent à disparaître. Les grands macrophages à inclusions sont fréquents.

Moelle osseuse, pas d'altérations sinon une sorte d'œdème mais sans îlots inflammatoires.

Intestin, présente des formations lymphoïdes hyperplasiées à centre germinatif très développé. Il n'y a pas été rencontré d'îlots abcédés, ni de nodules inflammatoires.

Foie, présente des îlots de cirrhose spontanée.

Rate, ne présente pas de nodules inflammatoires. La pulpe rouge est riche en pigments de type hématique.

Cerveau, renferme de petits nodules inflammatoires contenant un certain nombre de polynucléaires. Il s'agit de formations miliaires avec ramollissement central. On retrouve isolées dans le parenchyme quelques petites traînées inflammatoires. Les macrophages à inclusions ne sont pas rares.

b) COBAYES.

Animal D 55. Poids 450 grammes.

Inoculé le 3 décembre avec une culture d'âge moyen (17 jours), cas Ramet : inoculation sous la peau du flanc d'un 1/2 cc. de sérum physiologique tenant en suspension

72.500.000 levures au centimètre cube — soit 8.750.000 aux 100 grammes

Rien d'anormal jusqu'au 23 décembre. Trouvé mort ce jour-là, de froid peut-être.

Autopsie : Macroscopiquement rien d'anormal. Pas de rétrocultures.

Examen histologique :

Rein. Le parenchyme rénal est un peu congestionné. On trouve en certains points des tubes dilatés se disposant sous forme de pyramides à base externe. L'épithélium de ces tubes tend à s'aplatir. Il n'a pas été rencontré de grosses lésions inflammatoires, le parenchyme semble peu modifié.

L'un des fragments présente une lésion cunéiforme à type d'infarctus avec de très nombreux polynucléaires dont beaucoup éosinophiles. On retrouve à l'intérieur de la nappe inflammatoire dense des vestiges de tubes urinifères remplis de cylindres à polynucléaires. L'épithélium des tubes est aplati. Au voisinage du triangle inflammatoire, on rencontre en bordure des tubes dilatés dont certains renferment des polynucléaires en petite quantité. On trouve également une zone congestive comparable à la zone réactionnelle que l'on rencontre autour des infarctus.

L'examen des pyramides de Bellini montre en certaines zones une dilatation des tubes droits et on retrouve à leur intérieur de petits cylindres de polynucléaires.

Le bassinnet lui-même renferme dans sa zone sous-épithéliale de petites formations inflammatoires à lymphocytes et à polynucléaires.

Des macrophages à inclusions sont retrouvés en assez grand nombre au niveau de ces diverses lésions.

En somme, lésion à type infarctoïde avec prédominance d'une formule inflammatoire agüe.

Poumon, présente quelques petites hémorragies. On trouve à son intérieur un assez grand nombre de capillaires dilatés. Mais il n'existe pas de grosses lésions ; pas de formations nodulaires.

Rate. L'ensemble du parenchyme présente un notable degré de sclérose diffuse en voie d'organisation avec épaissement des travées. Les éosinophiles sont abondants. Les pigments

jaunes comme ceux que l'on retrouve physiologiquement apparaissent dans tout l'organe en très grande quantité.

Intestin, ne présente rien de particulier.

Cerveau. Il existe à l'intérieur du centre ovale un semis inflammatoire à polynucléaires mais qui reste très discret. On trouve des formations éosinophiles du type des corpuscules de Russel.

Protubérance. Buibe : pas de lésions décelables par les techniques employées.

Animal D 56. Poids : 500 grammes.

Inoculé le 3 décembre avec une culture ancienne (73 jours), cas Ramet. Inoculation sous la peau du flanc gauche d'un cc. de sérum physiologique tenant en suspension 42.500.000 levures — soit 8.750.000 aux 100 grammes.

Le 5 décembre : diarrhée. L'examen des matières fécales montre de gros bâtonnets très nombreux contenant des spores. On sacrifie l'animal.

Autopsie : Rien au point d'inoculation. Intestin normal. Sur l'estomac qui est dilaté, on voit une dizaine de points caséux (gros comme des têtes d'épingles en fer ou en verre); ils commencent au niveau de la petite courbure. En un point, menace de perforation.

Infiltration du mésentère.

Etalement du caséum et examen direct : On trouve de nombreux microbes et des levures indiscutables.

Les rétrocultures sont positives avec la bile, la vésicule, le caséum périgastrique, l'intestin grêle, le gros intestin, l'anus. Les cultures sont rapides et très abondantes.

Avec l'intestin grêle, le gros intestin, l'anus, il ne pousse que de l'Eudomyces albicans qui étouffe tout le reste.

Examen histologique : Il n'a montré que peu de lésions.

Rein, légèrement congestif ; mais il n'y a pas été rencontré de semis inflammatoires, ni de lésions nodulaires en foyer.

Intestin. L'intestin grêle ne présente pas de grosses lésions. Il existe cependant à l'intérieur des villosités des polynucléaires en assez grande abondance, la plupart éosinophiles.

Animal D 59. Poids : 600 grammes.

Inoculé le 3 décembre 1928 avec une culture jeune (culture

de 7 jours), cas Ramet. Inoculation intrapéritonéale d'un cc. de sérum physiologique tenant en suspension 15.000 000 de levures — soit 2.500.000 pour 100 grammes d'animal.

Bon état apparent, bon appétit jusqu'au 22 décembre.

A ce moment l'animal ne mange plus, reste couché sur le flanc, présente des contractures des membres, se paralyse et présente des convulsions agoniques : sacrifice au gaz d'éclairage.

Autopsie : L'animal a beaucoup maigri. Poids : 350 grammes.

Macroscopiquement, rien de particulier. Capsules surrénales un peu grosses. Rate normale. Vessie pleine.

Rétrocultures, pratiquées avec le sang du cœur, la bile de la vésicule, l'urine de la vessie, l'intestin grêle, le gros intestin, n'ont rien donné.

Examen histologique :

Rein, présente un nodule inflammatoire isolé constitué par des traînées intertubulaires formées de plasmocytes et de lymphocytes. On retrouve des macrophages à inclusions.

Poumon, est porteur d'un certain degré de pneumonie interstitielle avec, par endroits, des zones fibro-hémorragiques. On y relève une assez grosse quantité de cellules à poussières rappelant de très près l'anthracose pulmonaire.

Myocarde, ne présente rien de particulier.

Surrénale, est assez riche en cellules acidophyles parfois groupées en amas ; on remarque une assez grosse quantité de pigments à l'intérieur de la zone réticulée qui est très développée.

Intestin, estomac, foie, rate, cerveau, protubérance, ne présentent rien de particulier.

Animal D 58. Poids : 440 grammes.

Inoculé le 14 décembre 1928, avec une rétroculture provenant du caséum périgastrique du cobaye D 56 (culture datant de 9 jours).

Inoculation sous la peau du flanc gauche d'un cc. et demi de sérum physiologique tenant en suspension 43.500.000 levures au cc. — soit environ 15.000.000 de levures aux 100 grammes.

Rien de particulier jusqu'au 24 décembre.

Trouvé mort ce jour-là, de froid peut-être. Poids : 220 grammes.

Autopsie : Adhérences de l'épiploon gastrique à la paroi latérale de l'abdomen et adhérences du pôle supérieur de la rate par des brides.

Exsudats périgastriques et périspléniques.

A l'union du cervelet et des hémisphères se trouve un enduit blanchâtre probablement méningé.

Les rétrocultures sont peu abondantes, en îlots isolés, et très disséminés.

L'ensemencement du gros intestin et de la vésicule donne du *Penicillium glaucum*. Celui des autres organes (intestin grêle, sang du cœur, urines de la vessie, exsudats périgastriques) donne du muguet.

Examen histologique :

Rein. Le rein présente des lésions nodulaires à polynucléaires réalisant par endroits de véritables abcès et rappelant les lésions de pyélo-néphrite aiguë. Les nodules inflammatoires siègent surtout dans la zone corticale et à la jonction de la corticale et de la médullaire. Ils sont très souvent centrés sur des tubes dilatés qui renferment à leur intérieur un magma riche en polynucléaires. On trouve également des cellules desquamées en voie de nécrose.

L'épithélium de revêtement disparaît par endroits et dans les portions restantes tend à prendre une forme aplatie. Les glomérules paraissent relativement indemnes. Il semble bien que les lésions soient à point de départ des tubes contournés. On rencontre autour des vaisseaux de petites couronnes inflammatoires même à distance des lésions et qui sont composés de lymphocytes en grande majorité. Les cellules des tubes, voisines ou incorporées dans les nodules inflammatoires, tendent à prendre l'aspect épithélioïde tandis que les tubes de voisinage, au pourtour des nodules inflammatoires, se dilatent et que leur épithélium revêt l'aspect cubique ou même aplati.

Poumon, ne présente pas de lésions notables.

Autres organes, ne présentent rien de particulier à l'except-

tion du foie qui est congestif et de la rate qui présente de rares mais assez nets foyers inflammatoires nodulaires.

Animal D 61. Cobaye de 520 grammes.

Inoculé le 14 décembre 1928 avec une rétroculture datant de 9 jours et provenant du caséum périgastrique du cobaye D 56.

Inoculation sous la peau du flanc gauche de 2 cc. de sérum physiologique tenant en suspension 43.500.000 levures au cc. — soit environ 16.000.000 de levures aux 100 grammes

Rien d'anormal jusqu'au 24 décembre. Trouvé mort ce jour-là, de froid peut-être. Poids : 270 grammes.

Autopsie : A l'ouverture du corps on trouve deux anses grêles agglutinées par une masse caséuse blanc crémeux dont le volume est environ celui d'une tête d'épingle en fer.

La face latérale du lobe gauche du foie est dépolie.

La languette postérieure gauche du foie, l'estomac et une anse grêle sont agglomérés par de la périgastrite. Il y a également de la périhépatite avec adhérences du diaphragme et du foie avec une petite gomme ou un abcès à ce niveau. Il y a sur le foie et à la coupe de petites lésions blanc-jaunâtre, dépolies. La rate est un peu grosse. Il y a une véritable coulée qui fixe la rate, le foie, l'estomac et l'intestin avec même une adhérence du gros intestin à l'estomac. Les lésions sont surtout périgastriques. Il y a au niveau du flanc gauche une gomme ou un abcès caséux.

Rétrocultures positives avec le caséum de la paroi, de la vésicule biliaire, de la vessie, de l'intestin grêle, du gros intestin.

Examen histologique :

Rein, poumons. Pas de lésions appréciables.

Estomac. On trouve dans sa couche sous-péritonéale une formation abcédée à polynucléaires enfermée dans une coque assez épaisse. Les tuniques gastriques elles-mêmes ne sont pas le siège d'un processus inflammatoire quelconque. Il s'agit avant tout d'un processus sous-péritonéal. Un autre fragment des tuniques gastriques présente un très gros épaississement de la couche sous-péritonéale avec des formations abcédées parsemant une nappe scléro-inflammatoire.

Les formations abcédées revêtent soit l'aspect habituel de l'abcès, soit une allure un peu particulière en ce sens que certaines d'entre elles sont cerclées par une nappe de cellules épithélioïdes.

Il existe même certains nodules qui sont en majorité constitués par des nappes de ces éléments. Il n'existe à leur intérieur que de petits dépôts de polynucléaires. On trouve au voisinage de ces îlots des vaisseaux entourés d'une couronne inflammatoire. La muqueuse gastrique elle-même ne semble pas contenir de formations anormales.

Intestin. Sur une coupe nous trouvons un accollement de l'intestin grêle et du gros intestin réunis entre eux par une formation abcédée très riche en polynucléaires et développée à la jonction des deux sous-séreuses. On trouve en un point un petit îlot de cellules épithélioïdes en voie de désintégration. Il s'agit d'éléments en général arrondis, à noyaux rejetés à la périphérie à protoplasma vacuolaire et granuleux. On trouve dans les lymphatiques du voisinage des embolies cellulaires formées de grands macrophages à noyaux souvent bourgeonnants et de petits mononucléaires.

Foie, présente dans sa couche sous-péritonéale une formation abcédée à polynucléaires ne présentant pas de caractères cytologiques particuliers. Le parenchyme lui-même est par endroits assez congestif sans qu'on relève de lésions importantes, du moins par les procédés ordinaires.

Autres organes. Rien de spécial.

B) *Aspergillus Fabri*

Nos expériences n'ont porté que sur un cobaye et sur un lapin.

a) COBAYES.

Animal D 62. Poids : 550 grammes.

Inoculé le 14 décembre 1928 avec une culture d'âge moyen (21 jours) provenant d'une rate de Favre.

Inoculation intrapéritonéale de 5 cc. de sérum glucosé à 30 % tenant en suspension 5.500.000 spores au cc., soit environ 5.000.000 de spores par 100 grammes d'animal.

Rien d'anormal jusqu'au 24 décembre ; décès ce jour-là, dû au froid peut-être. Poids : 280 grammes.

Autopsie : Epiploon infiltré, épaissi, rouge, avec des nodules caséux nombreux, de couleur blanc jaunâtre. Il y a en outre des taches blanchâtres nombreuses sur le lobe droit du foie ; sur la région lombaire droite un ganglion caséifié. Très grosse vésicule. Grosse rate. Rien à signaler autour de l'estomac auquel l'épiploon n'adhérait pas.

Rétrocultures positives avec le caséum de l'épiploon, la vésicule biliaire, la vessie, l'intestin grêle, le gros intestin.

Examen histologique :

Rein, n'est pas porteur de foyers inflammatoires, ni de congestion marquée.

Poumon, ne présente pas de lésions spécifiques. On y relève pourtant des cellules à poussières un peu plus abondantes que normalement.

Myocarde, surrénale, estomac. Pas de lésions.

Intestin. On rencontre dans la muqueuse des cellules du tissu intestinal chargées d'un pigment jaune granuleux assez pâle ; des cellules à protoplasma assez abondant semblent être des macrophages du tissu réticulo-endothélial.

Il n'existe pas de lésions nettes de l'épithélium lui-même et on ne trouve pas d'îlots inflammatoires dans les tuniques musculaires ou séreuses.

Foie, rate. Pas de lésions inflammatoires importantes.

Epiploon. La portion inflammatoire comprend de nombreux nodules parsemant une nappe scléro-inflammatoire. Ces nodules présentent un aspect histologique extrêmement spécial. Ils peuvent affecter trois formes différentes :

Un premier type, peut-être le plus répandu, est constitué par des formations où l'on doit distinguer une zone centrale et une zone périphérique. La zone centrale est formée d'un amas de polynucléaires dégénérés rappelant en tous points la constitution d'un abcès normal. La zone périphérique est composée d'une couronne en bandes larges de cellules épithélioïdes à noyaux arrondis ou allongés à aspect clair, à protoplasma granuleux semblant contenir des débris pigmentaires assez pâles inclus à l'intérieur du protoplasma. Cette zone de cellules épithélioïdes renferme un certain nombre

de polynucléaires mais relativement très peu nombreux et incomparablement plus espacés que dans la zone centrale suppurée, la plupart d'ailleurs sont éosinophiles. Autour de cette zone épithélioïde on tombe sur une coque inflammatoire fibreuse riche en vaisseaux et en éléments de types variés : fibroblastes, plasmocytes, macrophages à inclusions, etc. On trouve même dans cette zone des éléments plasmodiaux rappelant la cellule géante avec cependant une structure un peu différente en ce sens que les noyaux sont plus clairs, à réseau de chromatine assez délicat. Ces noyaux sont groupés au centre et l'aspect des cellules rappellerait plus l'ostéoclaste que la cellule géante proprement dite. Ces cellules géantes sont d'ailleurs très rares et isolées au sein du stroma inflammatoire.

Un autre type de formation nodulaire est constitué par des follicules composés de cellules épithélioïdes et de polynucléaires distribués irrégulièrement, sans qu'on retrouve les deux zones centrale et périphérique notées précédemment. Les polynucléaires tendent à subir la dégénérescence picnotique.

Enfin le troisième type de nodules est constitué par des formations composées presque exclusivement de cellules épithélioïdes. Les polynucléaires y sont très rares, au nombre de deux ou trois au centre. Les cellules épithélioïdes sont en général d'assez petit volume serrées les unes contre les autres, très polymorphes du point de vue de leur noyau. On retrouve dans certaines d'entre elles soit de gros amas muriformes de sphères pigmentaires, soit au contraire de petits dépôts plus noirs, arrondis.

D'autres formations sont très comparables à l'abcès habituel. On y rencontre cependant, ébauchée, la zone épithélioïde de voisinage. On note également à proximité la présence de cellules géantes, d'ailleurs très rares et du même type que celles décrites précédemment.

Dans ces différentes formations on retrouve de façon constante un grand nombre de macrophages à inclusions.

Cerveau, cervelet. Pas de lésions.

b) LAPINS.

Animal D 64. Poids : 2 kgr. 090.

Inoculé le 3 janvier 1929 avec une culture d'âge moyen (21 jours), dont la souche provenait d'une rate de Favre.

Inoculation dans la veine marginale de 10 cc. de sérum glucosé à 30 % tenant en suspension 1.250.000 spores au cc.

— soit environ 6.000.000 de spores par kilogramme d'animal.

Le 17 janvier, poids 2 kgr. 750. Inoculation dans les mêmes conditions de 8 cc. de sérum glucosé à 30 %, contenant 6.000.000 de spores au cc. — soit environ 18.000.000 de spores au kilogramme.

Le 22 janvier 1929, inoculation dans les mêmes conditions de 8 cc. de sérum renfermant 46.500.000 spores au cc. — soit environ 137.000.000 de spores au kilogramme. Cinq minutes après, convulsions et mort.

Autopsie immédiate :

A l'ouverture du corps, liquide sanglant abondant dans le péritoine. C'est du sang rouge. Mésentère très infiltré, tous les vaisseaux turgescents. Reins normaux. Poumons très finement grenus sur les coupes. Coccidiose hépatique. Kystes mésentériques nombreux à contenu séreux. Rétrocultures positives avec le contenu des kystes, de la vésicule, de la vessie, du cœur.

Examen histologique :

La plupart des organes et en particulier l'intestin, le cerveau, le foie sont très fortement vascularisés, mais ne présentent pas de lésions importantes.

C) *Aspergillus Nantae*

Nous avons également inoculé un lapin et un cobaye.

a) COBAYE.

Animal D 63. Poids : 350 grammes.

Inoculé le 23 janvier 1929, avec une culture d'âge moyen (21 jours) provenant d'une souche gracieusement offerte par Nanta.

Inoculation d'un demi cc. de sérum glucosé à 30 % tenant

en suspension 29.000.000 de spores au cc. — soit environ 4.000.000 de spores par 100 grammes d'animal.

Mort le 31 janvier après une courte phase morbide où l'animal présentait de la diarrhée.

Autopsie : Péritoine et intestin très rouges.

Rate un peu grosse.

Examen histologique :

La plupart des organes sont indemnes de lésions. On trouve au niveau de l'intestin une formation nodulaire constituée par des lymphocytes, entre lesquels se glissent un certain nombre de polynucléaires et de macrophages à inclusions.

b) LAPIN.

Animal D 60. Poids : 2 kgr. 720.

Inoculé le 14 décembre 1928 avec une culture d'âge moyen (21 jours) provenant d'une souche gracieusement offerte par Nanta.

Injection dans la veine marginale de l'oreille de 10 cc. de sérum glucosé à 30 % tenant en suspension 1.000.000 de spores au cc. — soit environ 4.000.000 par kilogramme d'animal.

Rien à signaler les jours suivants.

Le 3 janvier 1929, poids : 3 kgr. 070.

Injection dans les mêmes conditions de 10 cc. d'une solution renfermant 5.625.000 spores au cc.

Le 9 janvier, poids : 2 kgr. 840.

L'animal a le poil hérissé. On lui injecte dans les mêmes conditions 10 cc. d'une solution renfermant 1.750.000 spores au cc.

Le 17 janvier, poids : 3 kgr. 250.

Injection dans les mêmes conditions de 10 cc. d'une solution à 725.000 spores au cc.

Le 28 janvier, injection de 5 cc. d'une solution contenant 29.750.000 spores au cc.

Le 31 janvier, poids : 3 kgr. 350.

Injection de 10 cc. d'une solution contenant 16.750.000 spores au cc.

Le 6 février, poids : 3 kgr. 430.

Injection de 10 cc. à 26.625.000 spores au cc.

Le 26 février, poids : 3 kgr. 370.

Injection de 8 cc. à 11.000.000 de spores au cc.

Le 6 mars, poids : 3 kgr. 280.

Injection de 10 cc. à 20.000.000 de spores au cc.

Le 15 mars, poids 3 kilogrammes.

Injection, toujours dans les mêmes conditions, de 10 cc. à 20.000.000 de spores au cc.

Immédiatement après convulsions, mydriase intense. Arrêt de la respiration. Le cœur continue à battre. Un demi cc. d'éther sous-cutané. Une heure après cœur très régulier. Réflexes existent, respiration ralentie. L'animal est alors sacrifié au gaz.

Autopsie : A l'ouverture, gros intestin dilaté, diarrhée. Cybales dans le petit intestin, granulations pulmonaires, tumeur du pylore du volume d'une noisette, il s'agit vraisemblablement d'un spasme car la muqueuse est saine. Les reins sont macroscopiquement sains, il y a un peu de stéatose périrénale. La rate, augmentée de volume, présente un point diffus. En somme, la lésion la plus nette s'observe au niveau des poumons qui surnagent et présentent de petites granulations blanchâtres.

Examen histologique :

La plupart des organes sont indemnes.

La *moelle osseuse* ne présente pas de foyers inflammatoires mais paraît très active.

Le *derme de l'oreille* présente de petits îlots à polynucléaires réalisant des formations abcédées. On y retrouve en abondance des macrophages à inclusions.

Poumons, présentent des lésions fort intéressantes.

Il s'agit de formations nodulaires parsemant un parenchyme splénisé. Ces lésions nodulaires affectent en général une allure pseudo-tuberculeuse.

On rencontre des formations arrondies, quelquefois très bien délimitées et tranchant nettement sur le parenchyme dans d'autres cas plus estompées comme limites et se poursuivant insensiblement par des foyers d'alvéolite desquamative.

On rencontre à la partie centrale du nodule un damage de grandes cellules épithélioïdes avec de place en place des cellules géantes multinucléées rappelant tout à fait l'aspect tu-

berculeux. On rencontre à l'intérieur des cellules épithélioïdes et des cellules géantes, des dépôts pigmentaires sous forme de granulations noirâtres pseudo-anthracoïques. Ces granulations sont parfois d'assez gros volume, arrondies.

On trouve en outre, tendant à s'infiltrer entre les cellules épithélioïdes, des éléments du type lymphocytaire plus nombreux à la périphérie qui tendent à former une couronne. Les polynucléaires sont rares. On trouve également au voisinage de la lésion quelques plasmocytes. En somme, on a l'impression de lésions à formule épithélioïde et lymphocytaire se différenciant des lésions tuberculeuses par l'absence à peu près constante de caséum et par l'importance relative des éléments épithélioïdes par rapport à la couronne lymphoïde. Les lésions sont cependant très comparables au point de vue histologique aux lésions tuberculeuses. Un fait retient l'attention, c'est l'abondance de la pigmentation se retrouvant non seulement à l'intérieur des follicules mais même à distance sous forme d'un piqueté dans les cellules endothéliales desquamées.

Cette importance relative de la pigmentation contrastant avec la rareté des formations pigmentaires dans le poumon normal du lapin.

Certains vaisseaux présentent de l'endo-vascularite avec couronne lymphocytaire périphérique. Quant à la topographie des formations nodulaires, elles paraissent parfois annexées aux formations vasculaires.

Par la méthode de Gram on se rend compte qu'il existe disséminées à l'intérieur du parenchyme des spores de formes arrondies ou ovoïdes ou réniformes paraissant siéger dans les capillaires pulmonaires ou intercalées entre les cellules épithélioïdes.

A l'intérieur des nodules elles apparaissent parfois fragmentées à l'intérieur des macrophages.

Il n'a pas été rencontré de formations végétantes issues des spores. Nulle part on ne rencontre dans les préparations traces de mycélium.

Rate, ne présente pas de lésions nettes. Pas de modification de son architecture générale. On y trouve cependant par la méthode de Gram une assez grande quantité de spores.

CONCLUSIONS

Comme il fallait s'y attendre, nous n'avons pas trouvé de lésions histopathologiques absolument spécifiques, de réaction propre aux mycoses.

Les champignons lèsent les tissus par des mécanismes certainement nombreux ; il y a lieu de tenir compte dans l'interprétation des processus histologiques des mycoses :

1° d'actions mécaniques où le champignon agit comme simple corps étranger ;

2° d'irritations tissulaires directes ;

3° d'altérations vasculaires qui nous ont toujours paru importantes ;

4° d'actions toxiques proprement dites.

Il est parfois difficile de faire la part de ces diverses réactions dans l'interprétation des lésions produites par l'introduction expérimentale d'un champignon dans l'organisme.

Nos recherches expérimentales pratiquées sur le lapin et le cobaye à l'aide d'injections de spores d'*Aspergillus* (Fabri, Nantae) et de levures de muguet par des voies variées, nous ont permis d'apporter

quelques faits à l'Etude anatomique des mycoses expérimentales.

I. — L'importance des *altérations vasculaires* nous a paru conférer quelques caractères spéciaux à la physionomie histologique des lésions.

Au niveau du poumon, ces lésions, dans le mode d'injection I. V., se manifestent par une panvascularité à polynucléaires infiltrant la totalité des gaines vasculaires et tendant à en diminuer la lumière dans d'autres cas les modifications vasculaires ont consisté en une réaction macrophagique giganto-cellulaire à point de départ l'endothélium de revêtement.

Les lésions rénales, particulièrement fréquentes dans le muguet expérimental, ont revêtu le type de la pyélonéphrite. Mais il a été retrouvé très souvent une disposition qui ne ressort pas des descriptions des différents auteurs, à savoir la topographie cunéiforme indiquant l'importance des lésions emboliques. Cette disposition infarctoïde s'accompagne dans les cas d'évolution de longue durée d'une réaction fibreuse avec néoformations tubulaires, témoins d'un processus hyperplasique comparable à celui rencontré d'une façon générale en histologie pathologique dans les zones marginales des territoires thrombosés.

II. — Il nous a été permis de retrouver des *réactions macrophagiques* étendues qui ressortent du protocole des différents auteurs (nodule de Gougerot).

L'inoculation sous-cutanée ou intrapéritonéale et le mode de propagation lymphatique nous a paru

particulièrement favorable à la production du nodule pseudo-sporotrichosique.

L'élément le plus fréquemment rencontré au cours des lésions histologiques mycosiques est constitué par la grande cellule macrophagique à inclusions, d'ailleurs d'interprétation difficile. Ces inclusions, par leur constance dans les lésions réalisées par des espèces mycologiques variées, semblent apporter un argument anatomique précieux au diagnostic histologique des mycoses.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
FAVRE.

Vu :
LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
LYON, le 26 octobre 1929.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
Joseph GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI (F. Widal et). — Note sur le diagnostic de la sporotrichose (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 19 juin 1908, n° 22, p. 947, et *Tribune méd.*, 25 juillet 1908, n° 30, p. 455).
- AUDRY. — Modifications cellulaires de la paroi des abcès actinomycosiques (*Gazette hebdomadaire*, janvier 1896).
- BÉRARD (Dor et). — Actinomycose expérimentale (*Soc. des Sc. méd. de Lyon*, 1893 ; *C. R. des séances*, p. 41).
- (Poncet et). — *Traité clinique de l'actinomycose humaine* *, p. 54.
- BERNARD (Claude). — *Leçons de physiologie exp.*, 1855.
- BERTRAND (Gosset et Magrou). — Injections intraspléniques d'*Aspergillus Nantae* (*C. R. Soc. de Biologie*, tome I, 1928, p. 769).
- BEURMANN (de et Gougerot). — *Les sporotrichoses* *, 1912, p. 668 et suiv., p. 761 et suiv.
- BLOCH. — Beiträge zur Kenntniss der Piltzbildung in den Geweben des thierischen organismus. (*I. D. Greifswald*).
- BRUMPT. — *Précis de Parasitologie*, 3^e édit., p. 998, p. 1150-1157.
- CATANEI (A.). — *C. R. Soc. de Biologie*, 1928, p. 292. Inoculat. exp.
- CHANTEMESSE (Dieulafoy et Widal). — Pseudo-tuberculose mycosique (Congrès de Berlin, 1890. — *Gaz. des Hôp.*, 1890, p. 821).

- CHARRIN (A.). — *Art. Infection*, p. 233, in *Traité de Path. génér.* du professeur Bouchard, t. II.
- CROIZAT et ROUSSET. — Lésions anatomiques observées chez le lapin après inoculations intraveineuses de *St. Nantae* (1929, *C. R. des Séances, Soc. Biologie*, n° 20, p. 461).
- CURTIS (F.). — A propos des parasites du Cancer (*Presse méd.*, 11 mars 1899).
- DÉLÉARDE. — De l'actinomycose humaine (*Th. de Lille*, 1895).
- DIEULAFOY. — (V. Chantemesse).
- DOR (et Bérard). (V. Bérard).
- DUBREUILH. — Les moisissures pathogènes de l'homme * (*Arch. de méd. exp.*, 1891, p. 428 et 566).
- EPPINGER. — Die hepato-lienalen erkrankungen (*Enzykl. d. Klin. Méd.*, Berlin 1920).
- FAVRE (et Ota). — Note sur une levure cutanée pathogène (*C. R. Soc. Biologie*, 15 janv. 1923, p. 222).
- FLANDRIN (Weill, Grégoire). — (*Médicale des Hôp. de Paris*, 20 mai 1927). — Anatomie Patho. de la splénomégalie mycosique (*Annales d'Anatomie Patho.*, 1927, p. 587).
- FRAIMBAULT. — Splénomégalie mycosique * (*Th. de Lyon*, 17 déc. 1928).
- GANDY. — Cirrhose portobiliaire. Splénomégalies avec lésions particulières (*Soc. Anat.*, 15 déc. 1905, p. 877).
- GAMNA. — A propos de la mycose splénique (*Presse Médicale*, 21 mars 1928).
- GARIN. — Le muguet pulmonaire et ses rapports avec la dothientérie (*Semaine médicale*, 10 mai 1911, p. 217).
- GARIN et MASSIA. — Granulations fuchsinophiles dans le pied de Madura (Congrès de Bordeaux, 1919).
- GATÉ (et J. Rousset). — Muguet pulmonaire intense et persistant ayant masqué une tuberculose abortive (*Lyon médical*, 19 mai 1929).
- GOINART. — Mémoire histologique de sa thèse (*Th. d'Alger*, 1927).

- GOSSET. — (V. Bertrand).
- GOUGEROT (et Vaucher). — Pseudo-tuberculose par corps étrangers (*Journal de méd. int.*, 30 avril 1909).
- GOUGEROT (et de Beurmann). — (V. Beurmann, de).
- GRASSET. — *Thèse de Paris*, 1894, n° 346.
- GRAWITZ. — *Virchows Archiv*, vol. 81, p. 335. — *Berlin klin. Wochenschr.*, n° 14).
- GRÉGOIRE. — (V. Flandrin).
- GROHE. — Experimente über die Injection der Pilzsporen von *A. glaucus* und *P. glaucum* in das Blut und die serösen Säcke (*Berlin klin. Wochenschrift* n° 1, S. 8).
- GUEGEN (F.). — Les champignons parasites de l'homme et des animaux (*Th. d'agrég. phar.*, Paris, 1904).
- GUIART. — *Précis de parasitologie*.
— Les metastases du muguet (*Revue de Médecine*, Jubilé Lépine, p. 330).
- HARTER — De la blastomycose humaine * (*Thèse de Nancy*, 1909).
- HERXHEIMER. — *Grundlagen der pathologischen anatomie* : de l'actinomycose, p. 89.
- HEUSINGER. — Acad. of nat. sc. of Philadelphia.
- ISRAEL J. u. M. WOLFF. — Ueber Reinculturen des Strahlenpilzes und erzeugung von impfactinomycose mittelst desselben (*Berliner klin. Wochenschrift*, n° 13, 1890).
- JAEGER. — Ueber Entschung von Schimmel im Innern der thierischen Körpers, 1816 (*Meckel's arch. für anat. u. Phys.*, 1816).
- JOHNE. — Zur Frage der Aktinomycose beim Schweine. (*Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin und vergleich. Pathologie*, 1887, Bd 13, S. 140-145).
- JOLTRAIN (et Weill). — Eosinophilie sanguine et locale dans les sporotrichoses humaines et exp. (*C. R. Soc. Biologie*, 20 févr. 1909, n° 7, p. 305).
- KAUFMANN. — Recherches sur l'infection produite par l'*A. glaucus* (*Lyon Méd.*, n° 4, p. 117).

- KLEMPERER. — Ueber die natur des soolpiltzer (*Central f. Klin. méd.* 1895).
- KOCH (R.). — Actinomycose beim Menschen (*Münch. méd. Wochensch.*, n° 45, 19 juin 1890).
- LANGERON. — Que faut-il penser des mycoses de la rate ? (*Presse Médicale*, 18 avril 1928).
- LANGENBECK. — *Neue notizin aus dem Gebiete der Nat. und Heilk.*, von L. Frorich und R. Frorich, Weimar 1841, n° 422, p. 58-60.
- LAULANIÉ. — Sur quelques affections parasitaires du poumon et leurs rapports avec la tuberculose (*Archives de physiologie*, 1884, p. 486).
- LE DANTEC (A.). — Présence d'une levure dans la sprue. Sa signification patho. (*C. R. Soc. Biologie*, 19 juin 1908).
- LICHTHEIM. — Ueber pathogene Mucorinen u. die durch sie erzeugen mykosen des Kaninchens (*Zeitsch. G. Klin. Méd.*).
- LINOSSIER G. (Roux et). — Recherches morpho. sur le champignon du muguet (*Arch. méd. exp.*, 1890).
- LUCET. — Mycoses expérimentales (*Bull. de la Soc. méd. Vétérinaire*, 1896, p. 591).
- De l'*A. fumigatus* chez les animaux domestiques et dans les œufs en incubation (*Etude clinique et expérimentale*, 1897).
- MACÉ (Ch.). — Etude sur les mycoses exp. (*Th. de Paris*, 1903).
- MAGALHAËS (O.). — Sur les lésions provoquées par l'oïdium brasiliense (*C. R. de la Soc. Biologie*, 13 avril 1927, p. 1093).
- MAGROU. — (V. Bertrand).
- MARTINS. — Mycose pulmonaire (*C. R. Soc. Biologie*, 1928, p. 957).
- MASSON. — *Diagnostics de laboratoire. Tumeurs.*
- MAYER (A. G.). — Verschimmelung und lebenden Koerper (*Archiv. fon anat. und Physio*, V. J. F. Meckel, 1815).

- NANTA (Pinoÿ et). — Aspergilliose exp. chez le lapin (*C. R. Soc. Biologie*, 11 juin 1927, p. 67).
- NANTA. — Mycoses spléniques (*Arch. des maladies du cœur*, mars 1929, p. 129).
- NICAUD. — Aspergilliose exp., lésions (*C. R. Soc. Biologie*, 1928, p. 1564. — *Le Sang*, 1928, p. 559. 390-391).
- OBERLING. — Journées médicales marocaines 1928. Mycoses spléniques. Le rôle patho. de la mycose splénique de Nanta (*Presse Méd.*, 4 janvier 1928).
- OSTROWSKY. — Recherches exp. sur l'infection générale produite par le champignon du muguet (*Th. de Paris*, 1896).
- OTA. — (V. Favre).
- OWEN (R.). — *Philosophical magazine*, 1833.
- PATTERSON. — 1901-1902. V. Sartory. *Champignons parasites de l'homme et des végétaux*, p. 149.
- PELTIER. — Sporotrichose gommeuse disséminée, Maladie de de Beurmann (*Th. de Paris*, mai 1907).
- PINOY. — Reproduction exp. du mycétome à grains noirs chez le pigeon (*Ac. des Sc.*, 1907).
- PONCET (et Bérard). — (V. Bérard).
- PONFICK. — Ueber actinomyose des menschen U. der Thiere, Berlin, k. w. 1880, p. 660).
- POPOFF. — *Berlin Klin. Wochenschrift*, 1872, p. 513.
- RAMOND. — Sporotrichotuberculose (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 23 avril 1909, n° 14, p. 738).
- RÉAUMUR (de) 1749. — *Art de faire éclore et d'élever en toutes saisons les oiseaux domestiques de toutes espèces*, I, p. 231).
- RENON. — Recherches cliniques et exp. sur la pseudo-tuberculose aspergillaire * (*Thèse de Paris*, 1893).
- RIBBERT. — *Der untergang pathogenes Schimmelpilze im Körper*, Bonn, 1887.
- ROUSSET (Croizat et). — (V. Croizat).

- (Gâté et). — Muguet pulmonaire (*Lyon médical*, 1929, p. 628).
- ROUX. — (V. Linossier).
- SARTORY. — *Champignons parasites de l'homme et des animaux* *, 1920.
- STERNBERG. — Experimentale untersuchungen ueber pathogene Hefen *Zieglers Beiträge*, Bd 32, 1902.
- THEILE. — Heusinger's zeitschrift f. d. *Organ. Physik*, 1827.
- UNNA. — *Histopathologie der Hauptkrankheiten*, p. 464.
- VAUCHER. — (V. Gougerot).
- WEILL (Grégoire). — (V. Flandrin).
- WIDAL. — (V. Chantemesse).
- WOLFF. — (V. Israël).
- ZIEGLER. — *Traité d'anatomie pathologique*.

Pour un complément de bibliographie se reporter aux ouvrages marqués d'un astérisque qui contiennent tous une importante bibliographie.

TABLE DES MATIÈRES

I. — INTRODUCTION	3
II. — HISTORIQUE.	
Les grandes périodes de l'étude des mycoses	7
Détail pour ce qui est de l'expérimentation et études histologiques.....	9
III. — LES LÉSIONS OBTENUES.	
A. <i>La Technique.</i>	
Origine du champignon, méthodes pasteu- riennes	18
Forme introduite	18
Doses	21
Choix de l'animal.....	23
Voies d'introduction.....	26
Moyens adjuvants	29
Symptômes de la maladie expérimentale..	35
Sacrifice de l'animal. Autopsie. Prélèvements. Rétrocultures.....	37
B. <i>Les Lésions.</i>	
Aspergilloses (Expériences anciennes, Expé- riences récentes)	38
Muguet	49
Actinomycoses	54
Sporotrichoses	57
Blastomycoses	60

C. <i>Intérêt de l'étude de ces lésions.</i>	
Intérêt pathogénique	63
Connaissance ou prévision des lésions....	63
Analogies avec les lésions cliniques. Moyen diagnostic	64
IV. — NOS EXPÉRIENCES.	
D. <i>Résumé.</i>	
Technique	67
Comptes rendus expérimentaux.....	85
Interprétation	86
V. — CONCLUSIONS	103

